









# ACTA MEDICA SCANDINAVICA



SUB TITULO  
NORDISKT MEDICINSKT ARKIV  
CONDIDIT MDCCCLXIX AXEL KEY



## REDACTORES

*H. I. BING* *K. FABER* *I. HOLMGREN* *PETER F. HOLST*  
Köbenhavn Köbenhavn Stockholm Kristiania

*S. B. LAACHE* *K. PETRÉN* *J. O. SCHAUUMAN*  
Kristiania Lund Helsingfors

*T. W. TALLQVIST*  
Helsingfors

## REDIGENDA CURAVIT

*I. HOLMGREN*  
Stockholm

213921  
8:7:27

## COLLABORANT:

IN DANIA: S. Bang, V. Bie, J. Boek, V. Ellermann, A. Flöystrup, A. Friedenreich,  
Chr. Gram, S. Monrad, C. Rasch, C. J. Salomonsen, V. Scheel, S. T.  
Sörensen;  
IN FINN: J. Hagelstam, E. A. Homén, V. Pipping, R. Sievers, R. Tigerstedt;  
IN NORVEGI: P. Anser, Olav Hansen, Fr. Harbitz, Axel Holst, Axel Johannessen,  
Thr. Leegaard, Lyder Nicolaysen, E. Poulsson, Olav Scheel, Y. Ustvedt,  
H. J. Vetlesen;  
IN SUECIA: G. Berguark, J. G. Edgren, I. Hedenius, Thure Hellström, S. E. Henschen,  
H. C. Jacobsen, I. Jundell, K. J. O. af Klercker, H. Köster, F. Lennmalm,  
O. Medin, S. Ribbing, J. Sjöqvist, C. Sundberg, Gotthard Söderbergh.



R

81

A46

0.53

ISPEIR  
15.1.8

# INDEX ACTORUM.

Vol. LIII.

	Pag.
<i>Einar Langfeldt</i> : The partial Pancreatectomy. Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes.	1
<i>Arvid Wallgren</i> : Méningite cérébrospinale avec néphrite aiguë simulant l'urémie.	193
<i>H. Bergstrand</i> : Über sogenannte Corynebakterien und ihre Verwandten nebst Bemerkungen über Bakterien im Allgemeinen.	209
<i>Arvid Wallgren</i> : Quelle valeur doit-on attribuer au syndrôme de Froin au cours d'une méningite cérébro-spinale épidémique?	303
<i>Folke Lindstedt</i> : Über die Ätiologie und Pathogenese der Ischias.	318
<i>H. Chr. Geelmuyden</i> : Über den Gehalt des Blutes an Fett und über den Gehalt der Leber an Fett und Glykogen im diabetischen Koma.	381
<i>Erik M. P. Widmark</i> : The kinetics of the ketonic decomposition of acetoacetic acid.	393
<i>Oluf Thomsen et Martin Kristensen</i> : Recherches sur la bactériologie et l'épidémiologie de l'influenza de 1918—1919 («la Grippe espagnole»).	422
<i>Hans Gertz</i> : Sur le mécanisme central des mouvements des yeux.	445
<i>L. S. Fridericia</i> : Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. I.	469
<i>H. I. Bing</i> : Emil Israel Rosenthal.	487
<i>L. S. Fridericia</i> : Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. II.	489
<i>Oluf Thomsen</i> : A method for direct count of the blood plates in the blood.	507
<i>René Cruchet</i> : La conception bordelaise de l'encéphalite léthargique ou encéphalomyélite épidémique.	517
<i>F. Unger und M. Rosenberg</i> : Moderne Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheiten.	523
Verhandlungen der pathologisch-anatomischen Abteilung der Biologischen Gesellschaft in Kopenhagen. 1915—1919.	563
Proceedings at the ninth northern congress for internal medicine in Copenhagen August 18th—20th 1919.	597





## The Partial Pancreatectomy.

Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes.

By

EINAR LANGFELDT.

### Preface.

This work has been executed at the University Physiological Institute in Christiania between the summer of 1916 and the summer of 1918.

For the help that has been afforded me by the principal of the institute, Professor Dr. med. S. TORUP, both in the planning of the work and in connection with the operations I beg hereby to offer Professor TORUP my most sincere thanks.

The microscopical investigations have been carried out at the University Anatomical Institute. I beg the principal of the institute, Professor Dr. med. K. E. SCHREINER, to accept my most sincere thanks for the kindness he has shown in placing at my disposal working-room and appliances and for his friendly guidance in the judging of the microscopical preparations.

I desire also to express my gratitude to Dr. med. H. CHR. GEELMUYDEN for his guidance in connection with the literature of diabetes.

Christiania, 15th May 1919.

*Einar Langfeldt.*

## Contents.

	Page
<i>Introduction</i> . . . . .	4
<b>Development of Glucosuria.</b>	
<i>General methodics</i> . . . . .	10
1. Subjects for experiment . . . . .	10
2. Operation-technics . . . . .	11
3. Analytical methods . . . . .	12
<i>Glucose-tolerance in normal dogs</i> . . . . .	13
1. Tolerance-tests on young animals . . . . .	18
2. Tolerance-tests on full-grown animals . . . . .	21
<i>Glucose-tolerance after partial extirpation of the pancreas</i> . . . . .	24
1. Tolerance-tests after operation on young animals . . . . .	25
2. Tolerance-tests after operation on full-grown animals . . . . .	46
<i>Blood-sugar</i> . . . . .	51
1. Concentration of blood-sugar in normal dogs and in operated non-diabetic dogs . . . . .	51
2. Relationship between glycemia and glucosuria . . . . .	53
a. Hyperglycemia without glucosuria in normal animals . . . . .	54
b. Hyperglycemia with glucosuria in normal animals . . . . .	57
c. Hyperglycemia without glucosuria in depancreatized animals . . . . .	58
d. Hyperglycemia with slight glucosuria in depancreatized animals . . . . .	60
e. Hyperglycemia with more extensive glucosuria in depancreatized animals . . . . .	64
<b>The Manifest Diabetes.</b>	
<i>The clinical picture</i> . . . . .	71
1. Glucosuria . . . . .	71
2. Diuresis . . . . .	72
3. Weight . . . . .	73
4. Hyperglycemia . . . . .	77
5. Acidosis . . . . .	82
6. Albuminuria . . . . .	84
7. Cataract . . . . .	84
<i>Metabolism</i> . . . . .	87
1. The total metabolism . . . . .	87
2. The quotient D/N . . . . .	93

	Page
3. Glucosuria after administration of various proteins . . .	97
a. Caseine . . . . .	98
b. Meat . . . . .	99
c. Ovalbumen . . . . .	100
d. Gelatine . . . . .	100
4. Glucosuria after administration of fat . . . . .	102
5. Metabolism of protein in hunger . . . . .	105
6. Metabolism of protein after administration of glucose . .	107
7. Feeding with pancreas . . . . .	111

### Post-mortem Findings.

Dog I . . . . .	117
Dog II . . . . .	119
Dog III . . . . .	121
Dog IV . . . . .	123
<i>Summary review</i> . . . . .	125
<i>Concluding remarks</i> . . . . .	130
1. Physiology . . . . .	131
2. Pathological physiology . . . . .	135
3. Anatomy . . . . .	139
<i>Protocols</i> . . . . .	145
<i>Bibliography</i> . . . . .	176
<i>Plates</i> . . . . .	186



## Introduction.

The result of v. MEHRINGS and MINKOWSKIS total extirpation of the pancreas in 1889 (1) was highly surprising for contemporary physiologists. From the first experiments in extirpation made by BRUNNER in 1673 (2) till the later essays commenced by CLAUDE BERNARD (3) and continued by BERARD and COLIN (4), SENN (5), FINKLER (6) and MARTINOTTI (7) it was usual to regard the pancreas as an organ that could be removed without any appreciable injurious consequences to the organism. It was therefore found difficult to ascribe to the pancreas itself so remarkable an influence on the entire metabolic process as v. MEHRING and MINKOWSKI could now record.

These latter found that the total extirpation was followed by a glucosuria occurring in immediate succession to the operation and by a metabolic condition that much resembled diabetes mellitus, and which resulted in death in the course of 2 or 3 weeks. They also found that, if quite small remnants only of the pancreas tissue were left behind, no diabetes appeared, provided that the portions left behind were sufficiently nourished and not necrosed. In those cases in which diabetes occurred after incomplete extirpation they never found on dissection any trace of pancreas tissue. They therefore concluded that only the complete absence of pancreas tissue was capable of inducing diabetes, but they emphasise the importance it would have for judging about the functions of the pancreas, if after partial extirpations, where large portions of the pancreas were left behind, diabetes should arise after some time. [(1) p. 382.]

Experiments in this direction were made by SANDMEYER in 1892 (8).

He operated on 2 dogs. In one of them he left behind  $\frac{1}{6}$ , in the other  $\frac{1}{9}$  of the pancreas. The former got spontaneous

glucosuria on an protein-diet 13 months after the operation, the latter  $4\frac{1}{2}$  months after. This glucosuria, in contrast to the glucosuria after v. MEHRING's and MINKOWSKI's total extirpation, took a *chronic course*. In reality there developed a chronic diabetes. The first dog lived for still 8 months, the second for 2 months.

A short time previously MINKOWSKI (9) after partial extirpations, leaving behind  $\frac{1}{8}$  to  $\frac{1}{12}$  of the gland, had observed slight degrees of diabetes in succession to the operation in the form of alimentary glucosuria after sugar and bread [loc. cit. p. 114 and p. 115]. None of these dogs were under observation for a longer period than a few weeks. Either the rest of the pancreas was then removed, and the animal succumbed to galloping diabetes, or else the animal was killed. SANDMEYER let his dogs live, and chronic diabetes developed. In the course of this diabetes investigations were made regarding the passage of the different carbohydrates into the urine in the form of glucose and regarding the effects of feeding with pancreas.

Whilst v. MEHRING's and MINKOWSKI's experimental results had soon been confirmed by many investigators [(10) II, p. 344], they were far from meeting with general adhesion for their opinion that the cause of the glucosuria was to be sought for in the cessation of a definite function of the pancreas, a function which had by MINKOWSKI (9) been assigned to an internal secretion of the pancreas. There was general scepticism. It was only slowly and by degrees that doubt gave way before the incontestable evidence of the experimental results.

CLAUDE BERNARD's classic works (3) (11) on the influence of the nerve-system still engaged all minds and thoughts, and no analogies were known with regard to other organs.

The matter assumed quite a different complexion, when at the end of the last and in the beginning of the present century the teaching about the endocrine functions demonstrated the most remarkable influences on the part of the different organs.

In spite of these analogies and notwithstanding that the pancreas was now acknowledged to be an organ with internal secretion, yet there were still some physiologists who maintained the nerve-hypothesis as explaining the occurrence of

glucosuria. PFLÜGER, especially, strongly defended that theory (12—19), (26). PFLÜGER held that glucosuria was due to a lesion of the duodenal nerve-plexus, and he also observed glucosuria after extirpation of the duodenum in a frog. MINKOWSKI (20), however, was able to prove that in a dog the duodenum could be totally extirpated without revealing any disturbance in carbohydrate-metabolism. In the end PFLÜGER's objections were held to be without any justification. But they had, nevertheless, been of service in giving occasion for investigations of decisive importance in determining the function of the pancreas.

By degrees, however, it became clear that also several of the other endocrine organs exerted an influence on carbohydrate-metabolism. Extract of adrenal, thyroid gland and hypophysis were capable of inducing glucosuria in normal individuals, while on the other hand in case of hypofunction of these organs it was thought that an increased glucose-tolerance could be observed.

The consequence of these investigations was that the pancreas lost the sovereign position independent of the other organs with respect to the genesis of glucosuria which otherwise would have been assigned to it. It was now by degrees assigned a more passive role, a mainly restrictive influence on the activity of the organs mentioned in mobilising the carbohydrates (EPPINGER, FALTA and RUDINGER) (157).

With respect to *Diabetes mellitus* these same views have in the main prevailed. The conception of the originating causes in this disease has followed in the footsteps of experimental research since CLAUDE BERNARD's demonstration of the importance of the nerve-system down to the latest investigations regarding the influence of the endocrine organs on carbohydrate-assimilation.

As regards the relationship of genuine diabetes mellitus to the pancreas, an affection of the pancreas has never been generally recognised as a cause of this disease. The pathological-anatomical changes have been too variable and uncertain; and as regards the experimental results, the diabetes induced by the total extirpation of the pancreas corresponds perhaps at most to the very rare cases of acute diabetes in human beings, but it gives no data for the understanding of chronic diabetes. FALTA (117), (71) rightly emphasises the great difference in



the metabolism in pancreatic diabetic (total-extirpated) dogs and in human diabetics, and he points out especially the lower D/N quotient, the enormous nitrogen excretion in hunger and the usual absence of ketonuria in such pancreas-diabetic dogs as contrasted with the higher D N quotient, the scarcely increased nitrogen excretion in hunger and the considerable ketonuria met with in diabetes mellitus.

A condition that arises so suddenly and is so rapid in its course as the total pancreatic-diabetes would seem, moreover, to be ill-suited for comparative investigation in connection with a disease so chronic in its course as diabetes mellitus.

For such investigations the chronic diabetes after partial extirpation of the pancreas as described by SANDMEYER seems to be more suitable.

The results of the metabolic experiments which SANDMEYER during a long time carried out on his dogs show, however, little conformity with the metabolic conditions in genuine diabetes mellitus. The D/N quotient is low and ketonuria is absent. (Nitrogen excretion in hunger was not investigated.)

In the course of the years that have elapsed since SANDMEYER's publication this chronic diabetes has not found many new investigators. Not before 1910 were observations similar to those made by SANDMEYER published by THIROLLOIX and JACOB (33), (34), (35). They found that partial extirpation of the pancreas, leaving behind from  $\frac{1}{5}$  to  $\frac{1}{6}$  of the portion around the main excretory duct, induces forms of diabetes characterised by absence of emaciation and by the long duration of the disease. The animal can absorb up to 80% fat and assimilate a certain quantity of glucose. Two forms of diabetes can be produced by this mode of procedure: A rapid form (type d'emblée), in which the glucosuria is constant and progressive, and in which the animals die in a marastic state after from 3 to 6 months, and a slower form (type différée) of from 13 to 18 months duration. After a temporary loss of weight the animals increase in weight and are apparently normal. In the course of from 5 to 8 months there is only a decrease in carbo hydrate tolerance. Ingestion of quite small quantities of food containing carbo-hydrates occasions a rapid increase of blood-sugar and severe glucosuria. The glucosuria disappears on a meat-diet. Later on, continued feeding with carbo-hydrates produces permanent glucosuria with emaciation.

On dissection they found the remnant of the pancreas in good condition, the other endocrine organs normal. Only in the liver might changes be found: enlargement, fatty-degeneration, sclerosis [(35) p. 377—378].

With partial extirpation of the pancreas, but without leaving behind such large portions as mentioned by THIROLOIX and JACOB, ALLEN (22) has also been able to produce slighter forms of diabetes with a period of decreased tolerance for glucose preceding the appearance of the spontaneous glucosuria.

None of these investigations yield any enlightenment on the features of metabolism, which are of significance for understanding the relationship between the experimental pancreatic-diabetes and diabetes mellitus.

Such metabolic investigations are, however, necessary in order to make clear that relationship. The similarity noticeable in the progress of the glucosuria itself permits of no conclusions regarding the metabolism. There is, moreover, the difficulty, that normally the metabolism of dogs is divergent from that of human beings. This divergency is revealed, for instance, in the fact that dogs, unlike human beings, do not get acidosis and ketonuria in hunger. However, according to VON NOORDEN [(42) p. 201], by putting normal dogs for a long time on a diet rich in carbo-hydrates and afterwards allowing them to starve, it is possible to produce acidosis and ketonuria in them also. With a suitable diet containing abundance of carbohydrates it would therefore appear to be possible to alter the metabolism of the animals used for experiment, so that it would become more like that of human beings. Dogs with such a »transformed« metabolism might be assumed to be more suitable as subjects for experiment than ordinary meat-eating dogs in investigations regarding experimental pancreatic-diabetes.

Neither have any of the investigations hitherto made given any enlightenment, as to how the experimental chronic diabetes *develops* out of a normal carbo-hydrate-metabolism. It is clear that it would be of the greatest importance for understanding the part played by the pancreas in the development of diabetes if, after partial extirpation of the pancreas which is not followed by spontaneous glucosuria, and in the beginning perhaps not even by decreased tolerance for glucose, a

gradual transition from a normal to pathological carbo-hydrate metabolism could be shown.

The simplest method of investigating this question is to examine the glucose-tolerance. In an eventual decrease in tolerance for glucose after partial extirpation of the pancreas, or in a decrease appearing in the course of the development, one can find figures indicating the altered metabolism, and at the same time trace the very earliest signs of the developing diabetes.

In order to be able to judge the results of such tolerance-tests it is necessary to know the determining conditions for glucosuria. An insight into these conditions will be obtained through examination of the amount of blood-sugar present during tolerance-tests on normal and on depancreatized animals.

It will also be of interest, by varying the operative methods and by using both puppies and full-grown animals, to investigate to what extent the different parts of the pancreas and the age of the animal are of significance.

As to the anatomical basis for the internal secretion of the pancreas, whether it is to be sought for in the islands of Langerhans, in the acini, or both in the islands and in the acini, opinions have long been divided.

An exact anatomical examination of subjects for dissection, especially if one had at one's disposal partially depancreatized animals, some of which had contracted diabetes and others not, would contribute to the solution of this question, and an investigation of the other endocrine organs would perhaps afford data for judging of the influence of these organs on the diabetic condition.

Keeping these considerations in view the design of this work has been by means of systematically executed tolerance-tests to investigate how the glucosuria arises and develops after partial extirpation of the pancreas in dogs of different ages, and with which an attempt has been made to render the metabolism more similar to that of human beings by means of a diet rich in carbo-hydrates and free from meat, and secondly by varying the methods of operation to investigate the question, whether the removal of different parts of the pancreas has any significance.

In the next place the object has been to examine from a

metabolic and clinical standpoint the occurrence of chronic diabetes, giving special consideration to those points which are of importance for comparing this condition with the genuine human diabetes mellitus.

As the concluding portion of the task comes an anatomical investigation of the materials obtained by dissection.

The work therefore naturally falls into 3 divisions:

1. *Development of glucosuria.*

Under this heading are recorded the results of the operations, the results of the tolerance-tests and of the investigations regarding the blood-sugar, as well as the other observations regarding carbo-hydrate-metabolism during this period.

2. *The manifest diabetes.*

Under this heading comes the description of the clinical picture and of the metabolic changes which appeared spontaneously during the progress of the chronic diabetes. There are further recorded the results of the investigations made regarding the special questions concerning the metabolism.

3. *Post-mortem findings.*

## Development of Glucosuria.

In this chapter are recorded the results of the systematically executed tolerance-tests after partial extirpation of the pancreas. As a change in the carbo-hydrate metabolism would find its expression in an altered glucose-tolerance, it was necessary by means of experiments on normal animals also to investigate how the latter stood with regard to such tests, and furthermore to have constantly at hand in the course of the investigations control-animals to show the normal conditions.

## General Methodics.

### 1. Subjects for Experiment.

In order that the results of the tolerance-tests after partial extirpation of the pancreas should be of any value it was necessary that both the animals operated on and the control-animals should belong to the same litter, and that they



should have lived the whole time under the same conditions. All the dogs used for these tests came to the laboratory as quite small pups, 6 weeks old. With a view to transforming their metabolism and thereby perhaps rendering possible the development of a condition resembling as closely as possible the genuine diabetes mellitus, the dogs received a diet very rich in carbo-hydrates, and outside of the tolerance-tests they never got meat. They all had the same diet of bread and milk. Also after the operation the animals operated on got the same diet as the normal animals, until the spontaneous glucosuria arose.

A litter of 4 deerhound pups was secured. Three of them were operated on, the fourth was the control-animal. Afterwards a litter of foxterriers, of which one was operated on, the other was control-animal.

## 2. Operation-technics.

Twenty-four hours before the operation the animals got the last meal, after which they were bathed.

The narcosis was begun with chloroform and afterwards continued with chloroform-ether. The abdomen was shaved from the costal arc downwards. Afterwards a washing with alcohol and with ether. Desinfection with tincture of iodine. The animal and surroundings were covered with sterilised towels. Otherwise ordinary asepsis as in cases of laparotomy. For ligatures and sutures there was employed exclusively linen-thread, which had been boiled for 1 hour.

Incision in the middle line between the proc. xiph. and umbilicus. The strongly developed subserous fat-tissue was shoved aside, and the omentum lifted up. The pylorus-duodenal angle was sought for with the fore-finger, whereupon the duodenum with the adhering pancreas was lifted out through the opening of the incision. The pancreas of the dog is then found to be an angular body consisting of a horizontal portion (cauda pancreatis), generally longer and often thicker, extending over towards the milt (processus lienalis) and a vertical portion (caput pancreatis) with the upper, thickest part (corpus) fastened to the duodenum and the lower part (processus uncinatus) not fastened to the duodenum, often thinner and ending in a point.

The extirpation was always begun from the free ends of the pancreas, the mesentery being tied piece by piece and doubly. In removing the parts adhering to the duodenum any lesion of the pancreatico-duodenal vessels common to the duodenum and pancreas was carefully avoided. This the most difficult and important part of the operation was executed with the greatest caution, in the first place to avoid necrosis of the duodenum and in the second place in order to preserve the circulation of blood in the remnant of the pancreas. Likewise the biliary ducts were carefully spared. Whenever duodenal remnants of the pancreas were left behind, it was always the parts around the excretory ducts. These parts were ligated distally in such a manner, that the remnants of the pancreas had a normal discharge for excretions. Before any resection of the pancreas was attempted, or before any pancreas-tissue at all was removed, double ligature was always carried out. After resection the duodenum was restored to its position, and the omentum again spread over the intestines.

Suturing layer by layer of the peritoneum, of the fasciae and musculature and of the skin.

The wound was covered with a collodiumbandage.

### 3. Analytical Methods.

The urine was examined qualitatively for sugar by means of FEHLING'S, WORM-MÜLLER'S and ALMÉN'S tests. When the result of WORM-MÜLLER'S reaction was negative the phenylhydrazin-test was always made, likewise when the result was not doubtless positive, the osazone was always produced.

*The sugar contents* were determined quantitatively by polarization before and after fermentation and by BANG'S micromethod.

*Nitrogen* was determined after KJELDAHL'S method.

*Ammonia* after FOLIN'S method.

The test for *aceton* and *acetic acid* was made qualitatively by means of LIEBEN'S and GERHARDT'S reactions.

*The total aceton content* was determined according to MES-SINGER-HUPPERT.

*The blood-sugar* was determined by BANG'S micromethod.

The methodics employed in the tolerance tests with glucose and the metabolic methodics for the special metabolic investigations are recorded separately in their respective sections.

## Glucose-tolerance in normal dogs.

The glucose-tolerance in normal dogs has been investigated by a number of experimenters by means of intravenous, subcutaneous and intraperitoneal injections of glucose, and by administration per os and per rectum.

*Intravenous* injections on dogs have been performed by DOYON and DUFOURT (159), by BLUMENTHAL (160) and by BOERI and DE ANDREIS (161). *Subcutaneous* injections by SCOTT (162), UNDERHILL & CLOSSON (21), ALLEN (22). *Intraperitoneal* injections by SCHMIDT & MEYER (23) and ALLEN (22). Injections *per rectum* by EICHHORST (24).

The results arrived at by these experimenters with the different methods vary in the case of each method just as much as the results arrived at with administration per os, which will be dealt with later on. And the reasons for these divergent results in the former cases must be assumed to be the same as in the last-named method, namely: that in one and the same main method the conditions and technics of the experiments are various. The results will therefore not be comparable. And this holds good in a still greater degree for the different methods of administering the glucose. The differences are here so profound and essential that comparisons between their respective results are impossible.

The glucose-tolerance in normal dogs with administration per os has been investigated by several experimenters. There is, however, little agreement between the results obtained. While one investigator has found the tolerance very low [HOFMEISTER (25)], and others have easily been able to produce glucosuria with comparatively small quantities of glucose [BOERI & DE ANDREIS (161), QUARTA (27)], other experimenters have found a very high tolerance [SCHLESINGER (29), DE FILIPPI (28), PRATT & SPOONER (30), ZANDA (31)], so that large doses of glucose were required to produce glucosuria, or else glucosuria could not be produced at all [PFLÜGER (26)].

HOFMEISTER (25) ascertained the glucose-tolerance in 4 dogs. The first contracted glucosuria after administration of from 1,9 to 2,5 g. glucose per kg., the second after 2,9 g. per kg., the third after 5,8 g. per kg. The fourth on the other hand did not contract glucosuria after 4 g. per kg. HOFMEISTER's dogs

were small, the smallest weighing 1,9 kg., the largest 3,4 kg. They were all female dogs. The glucose was given dissolved in varying quantities of meat broth, now and then with the addition of some meat.

PFLÜGER (26) failed to produce glucosuria in 2 normal dogs after doses of 11,4 and 12,1 g. per kg. The glucose was given together with minced-meat and water. In the case of 2 dogs, in which the duodenum had been excised, glucosuria could not be produced even after doses of 17 g. and 21,3 g. per kg.

Between these extreme limits, which have thus been established by HOFMEISTER and PFLÜGER, lie the figures that have been found by the other experimenters.

BOERI & DE ANDREIS (161) established the limit of tolerance at from 4 to 6 g. per kg., when the animal was fasting, and at from 10 to 13 g. when the glucose was given with other food.

QUARTA (27) found an average tolerance-limit of 4,06 g. per kg. for male dogs and of 10,28 g. per kg. for female dogs. The glucose was given together with meat and bouillon.

DE FILIPPI (28) gave glucose to 2 dogs in a 20 % solution of water by means of the stomach-tube without any contemporary nourishment. In one of the dogs there appeared traces of sugar in the urine after 10 g. per kg., in the other none.

SCHLESINGER (29) found the tolerance-limit different according to the size of the animal. Small dogs contracted glucosuria more easily than large ones. Whilst the smaller dogs (5 kg.) got glucosuria after doses of 8 g. per kg., the larger dogs (8 kg.) did not get glucosuria after from 10 to 12 g. per kg.

PRATT & SPOONER (30) found the tolerance-limit to be very high. In 4 different dogs glucosuria was not produced by doses of from 9,8 to 15,6 g. per kg.

ZANDA (31) failed to produce glucosuria with doses of up to 12 g. per kg.

It will at once be seen that the results which the experimenters mentioned have arrived at are not comparable. Apart from the fact that the dogs employed are different with respect to size, age, condition of nourishment and sex, the technics of investigation adopted by the different experimenters are extremely divergent. Some of them administered the sugar on an empty stomach, others did not. The sugar was given in soup, in water, in mince-meat. Even one and the same in-



vestigator has not adopted the same technics in all his experiments. And, finally, as regards the actual presence of the glucosuria itself, it may now and then be doubted, especially in the case of the older investigators, whether it was really sugar that they found, when it is a question of a trace discovered by reduction-test.

The variations in technics, experimental conditions and results will be revealed by the following tabular statement. Where anything is not recorded in the table, information on that point is lacking in the case of the author in question.

Author	Size	Age	Sex	Glucose given with	State of stomach	Tolerance	Glucosuria indicated by
HOFMKISTER . .	1,9 to 3,4 kg.	various	female	meatsoup		1 to 2,5 g. per kg.	WORM-MÜLLER's reaction
PFLÜGER . . .	7,9 to 12,4 kg.			Mince-meat	empty	more than 11,4 to 12 g. per kg.	W.-M.
PFLÜGER . . .	12,4 kg.			bouillon	empty	more than 8,0 g. per kg. <sup>1</sup>	W.-M.
BOERI & DE ANDREIS . . . .					empty	4,6 to 6 g. per kg.	
BOERI & DE ANDREIS . . . .				meat		10 to 13 g. per kg.	
QUARTA . . . .		adult	female	meat & bouillon		10,28 g. per kg.	
QUARTA . . . .			male	meat & bouillon		4,06 g. per kg.	
DE FILIPPI . .	12,25kg.	adult	male	water	empty	10 g. and more than 10g.perkg.	W.-M.
SCHLESINGER . .	5 kg.					8 to 9 g. per kg.	
SCHLESINGER . .	8 kg.					10 to 12 g. per kg.	
PRATT & SPOONER . . . .	5,3 to 13,3 kg.		male & fem.	meat & water, and some fat	empty	9,8 to 15,6 g. per kg.	FEHLING's reaction
ZANDA . . . .	6 to 10 kg.			water	partly empty	more than 12g.perkg.	FEHLING

<sup>1</sup> In the Table (loc. cit. page 21) stands 'green reaction, disappeared after fermentation, polarisation  $\div 0,1$ .' PFLÜGER understood 'green reaction' as positive result of WORM-MÜLLER's reaction. After our present knowledge of the matter [GEELMUYDEN (32)] this is not the case.

From these earlier investigations regarding glucose-tolerance in normal dogs it will appear that the manner in which the glucose is administered sets its stamp upon the result in a higher degree than any other factor. It will therefore be necessary to consider closely what method of administration ought to be adopted, when it is a question of determining the tolerance. The following considerations are of weight in this connection: The accuracy of the method, frequency of the tests, duration of the experiments, effect on the general health, and the possibility of complications.

As regards accuracy, that is to say, when it is question of introducing with certainty a definite quantity of glucose into the organism of the animal, subcutaneous and intravenous injections hold decidedly the highest rank. Also as regards facility in execution these methods are not inferior to, for instance, the oral method by means of the stomach-tube. On the other hand, they will be less serviceable, when the tests are made frequently, and when the experiments are to extend over a long period of time, months and years. Moreover, there is the increased possibility of complications in the form of infection, as well as an influence on the general health that may be very undesirable. Nevertheless, these methods have their supporters. ALLEN [(22) p. 57], recommends the subcutaneous test in the following words: »For animals it is the best of all methods and should be adopted as the standard procedure. It is harmless, highly convenient and accurate.« DE FILIPPI [(28) p. 549], is of a quite different opinion. He maintains that tolerance-tests by injection of sugar-substances, whereby the latter are introduced into the circulatory system with avoidance of the liver, are uncertain and that objections can be brought against them which are perhaps of greater force than those that can be made against administration by natural channel. DE FILIPPI draws attention to the fact that in the case of subcutaneous injections evidence is lacking as to the rapidity with which the sugar is absorbed, and as to the completeness of its passage into the circulatory system. In this connection it is stated that it has happened that LIEBIG's Extract of Meat, subcutaneously injected, has lain for several weeks in the subcutaneous connective tissue without being absorbed. As regards direct injection into the veins the same author asserts that in this case the matter is still more complicated.

The rapidity with which the injection is carried out has its influence, and likewise the operative methods employed in rendering the animal immobile. And, finally, the pharmacological, toxic effects produced by the introduction into the circulatory system of large quantities of sugar must be taken into consideration.

These objections, which have also their justification in case of extraperitoneal and to some degree in case of rectal injections, will have still greater weight, when it is question of investigations that are to be carried out on the same animal during months or years. The method that will then present itself as most expedient is the oral. If the sugar is introduced by means of the stomach-tube, this method is quite equal to the injection methods with respect to accuracy. And as it has no effect on the general health, as the possibility of complications is very slight, and as the tests can be made daily, this method has distinct advantages over all others in case of long-continued investigations. And, finally, there is the far from unessential point that the sugar by this method enters into the organism in a quite natural manner, that the conditions of absorption and assimilation are normal and that the observations that are made under these circumstances will be better adopted for the physiology and pathology than observations made under conditions more divergent from the normal.

In view of these considerations administration of the sugar per os was the method adopted in these investigations.

Before proceeding to speak of the special methodics it will be necessary to clear up the *terminology* employed in connection with tolerance-tests under physiological and pathological conditions. »Limit of assimilation«, »co-efficient of utilisation«, »limit of repletion« are the terms that have been employed by the different authors to designate the observations that can be made in tolerance-tests. None of these expressions are co-extensive in meaning with each other. Neither is it possible to fix upon a single designation, seeing that there are 2 fundamentally different manners of determining the tolerance.

Either we can ascertain the lowest limit for the occurrence of the glucosuria, that is to say: the smallest quantity of glucose that is capable of inducing glucosuria; or we can

ascertain the largest quantity of glucose that the organism can assimilate. The latter method leads to a result only in the case of diabetic individuals, who after a certain limit quantitatively excrete all surplus sugar. Among non-diabetics no such upper limit is to be found; the capacity for assimilating increasing doses, even if these doses in themselves induce glucosuria, is practically unlimited.

It seems therefore necessary to have a designation for each of these phenomena. In the following pages the expression »tolerance« will be employed to designate the smallest quantity of glucose that is capable of inducing glucosuria and the expression »assimilation-capacity« to designate the largest quantity of glucose that the organism is capable of assimilating.

In normal individuals (non-diabetic) the tolerance is therefore to be determined, in diabetic individuals both the tolerance and the capacity of assimilation.

The methodics in the tolerance-tests on normal as well as on operated dogs were as follows:

Twenty-four hours after the last feed (the animals were fed only once every day) the sugar was administered by means of a stomach-tube in a 20 % solution. Glucose from Merck, puriss.—tested for purity by polarisation and titration. On the days when the tolerance-tests took place the diet otherwise consisted only of minced horse-flesh. The minced-meat was given 3 hours after the sugar. The dog was kept in a metabolic cage, and the urine was collected during the course of 24 hours. In the beginning catheterisation was employed. This was abandoned later on as being superfluous, as it turned out that all sugar was excreted after 6 hours, and the urine passed after that time was free from sugar.

### 1. Tolerance-test on young animals.

#### *Dog III.*

Foxterrier, female, 3½ months old.

Came into the laboratory 6 weeks old. Has lived all the time exclusively on bread and skimmed milk.



Table 1.

Date	Weight kg.	U r i n e			R e m a r k s
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl- hydrazin test	
$9/5$	3,05	440	—	—	$8/5$ 30 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh, 150 g. bread.
$10/5$	2,95	490	—	—	$9/5$ 40 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh 150 g. bread.
$11/5$	3,00	190	—	—	$10/5$ 50 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
$12/5$	3,05	260	—	—	$11/5$ 60 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
$13/5$	3,10	190	—	—	$12/5$ 70 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
$14/5$	3,17	300	—	—	$13/5$ 80 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh,
$15/5$	3,15	290	—	—	$14/5$ 90 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
$16/5$	3,25	310	—	—	$15/5$ 100 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.

We began with 10 g. glucose per kg. No glucosuria. The dose was daily increased by 10 g. up to 100 g. (30,7 g. per kg.) without glucosuria appearing (Table 1). This dog was afterwards operated.

### Dog VI.

Foxterrier, male,  $3\frac{1}{2}$  months old, of same litter as the preceding. Came into the laboratory at the same time and was fed in the same way. Served afterwards as control-animal for the preceding.

Table 2.

Date	Weight kg.	U r i n e			R e m a r k s
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl- hydrazin test	
$9/5$	3,30	300	—	—	$8/5$ 30 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
$10/5$	3,20	455	—	—	$9/5$ 40 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.

Date	Weight kg.	U r i n e			R e m a r k s
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl- hydrazin test	
11/5	3,12	175	—	—	10/5 50 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
12/5	3,15	230	—	—	11/5 60 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
13/5	3,30	215	—	—	12/5 70 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
14/5	3,35	260	—	—	13/5 80 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
15/5	3,42	240	—	—	14/5 90 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
16/5	3,50	340	—	—	15/5 100 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh.
17/5	3,50				16/5 125 g. glucose, 200 g. minced horse-flesh. Vomiting.

The attempt to produce glucosuria had the same negative result as with the first dog. The dog received 100 g. (28,5 g. per kg.) without getting glucosuria (Table 2). On the attempt being made to introduce larger quantities vomiting occurred

### *Dog V.*

Deerhound, female, 4 months old.

Came into the laboratory 6 weeks old. Was fed the whole time exclusively on bread and milk.

**Table 3.**

Date	Weight kg.	U r i n e			R e m a r k s
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl- hydrazin test	
31/10 1916	4,40	410	—	—	30/10 28,7 g. glucose (6,5 g. per kg.) 250 g. minced horse- flesh.

Table 4.

Date	Weight kg.	U r i n e			Remarks
		quant. cem.	reduc- tion tests	phenyl. hydrazin test	
<sup>13</sup> / <sub>12</sub> 1916	7.55	920	—	—	<sup>12</sup> / <sub>12</sub> 80 g. glucose (0,6 g. per kg.) 500 g. minced horse-flesh.
<sup>14</sup> / <sub>12</sub>	7.70	1,040	—	—	<sup>13</sup> / <sub>12</sub> 100 g. glucose (13,50 g. per kg.) 500 g. minced horse-flesh.
<sup>15</sup> / <sub>12</sub>	7.75	1,200	—	—	<sup>14</sup> / <sub>12</sub> 120 g. glucose (15,50 g. per kg.) 500 g. minced horse-flesh.
<sup>16</sup> / <sub>12</sub>	7.75				<sup>15</sup> / <sub>12</sub> 150 g. glucose, 500 g. minced horse-flesh Vomiting after half an hour.

The dog tolerated up to 120 g. glucose (15,50 g. per kg.) without getting glucosuria (Tables 3 and 4). Larger doses occasioned vomiting. This dog served as control-animal for the others of the same litter, on which partial extirpation of the pancreas was performed. The results of the tolerance-tests are recorded later on under the respective experiments.

*Thus, in these dogs it was not possible to produce glucosuria, even with the largest doses the animals were capable of retaining.*

## 2. Tolerance-test on full-grown animals.

### *Dog VII.*

Setter, male, full-grown.

Came to the laboratory 2 weeks before the beginning of the experiment. It has lived mainly on a meat diet.

Table 5.

Date	Weight kg.	U r i n e			Glucose g. Bang	Remarks
		quant. ccm.	reduc- tion tests	phenyl- hydrazin test		
<sup>21</sup> / <sub>11</sub>	15,50	550	—	+	0,82	<sup>20</sup> / <sub>11</sub> 100 g. glucose, 700 g. minced horse-flesh.
<sup>22</sup> / <sub>11</sub>	15,60	610	—	—		<sup>21</sup> / <sub>11</sub> 100 g. glucose, 700 g. minced horse flesh.

At the first experiment the dog got glucosuria after 100 g. glucose (6,4 g. per kg.). The sugar-excretion was, however, small and could not be determined polarimetrically. On repetition of the experiment next day it did not get glucosuria (Table 5).

### *Dog V.*

Previously tested when a puppy. The dog's age at the time of experiment was 1 year and a quarter, It had lived all the time on bread and milk.

Table 6.

Date	Weight kg.	U r i n e			Remarks
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl- hydrazin test	
<sup>6</sup> / <sub>11</sub> 17	11,55	880	—	—	<sup>5</sup> / <sub>11</sub> 100 g. glucose, 500 g. minced horse-flesh.

As was the case a year before, the dog remains free from sugar after 100 g. glucose(now equal to 8,7 g. per kg.) (Table 6).

### *Dog IV.*

Deerhound, female, 9 months old. Belongs to the same litter that came into the laboratory 6 weeks old. Has previously got only bread and milk.



Table 7.

Date	Weight kg.	U r i n e			R e m a r k s
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl. hydrazin test	
13/4 17	13,60	1325	—	—	13/4 150 g. glucose (11 g. per kg.) 600 g. minced horse-flesh.

150 g. glucose (11 g. per kg.) did not produce glucosuria. (Table 7).

### Dog VI.

Foxterrier, male, 1<sup>1</sup>/<sub>4</sub> years old. Previously tested when a puppy.

Table 8.

Date	Weight kg.	U r i n e			R e m a r k s
		quant. ccm.	reduction tests	phenyl. hydrazin test	
4/6 18	9,00		—	—	3/6 100 g. glucose (11,11 g. per kg.) 500 g. minced horse-flesh.
6/6	9,00		—	—	5/6 100 g. glucose, 500 g. minced horse-flesh.

Glucosuria cannot be produced this time either. (Table 8.)

Of these tolerance-tests carried out on normal dogs only one produced glucosuria. The dog that got glucosuria was the only one that had previously lived mainly on a meat-diet. All the other dogs, which did not get glucosuria even after the largest doses it was possible for the animal to retain (up to 30,7 g. pr. kg.), had lived on a diet rich in carbohydrates, only bread and milk. How far such a previous mode of life is of significance cannot be decided from these experiments. But it is proved that dogs, both young and full-grown, have an extraordinarily high glucose-tolerance. The object of these experiments was to obtain control-tests for the subsequent

tolerance-tests on operated dogs. None of the control-animals contracted glucosuria. As actual control-animals can be reckoned only those that came to the laboratory as puppies at the same time as those afterwards operated on, belonging to the same litter and living the whole time under the same conditions and on the same diet as the latter.

### Glucose-tolerance after partial extirpation of the pancreas.

As mentioned in the introduction, MINKOWSKI had already ascertained a decreased tolerance for glucose after operations that left behind from  $1/8$ th to  $1/12$ th of the pancreas. In the case of a dog in which there had been left behind 3 cm. of the outermost point of the vertical portion of a pancreas 32 cm. long alimentary glucosuria was produced after 20 g. of glucose, whilst the dog remained free from sugar after 500 g. meat plus 100 g. bread [(13) p. 114 and p. 115]. A few weeks later the dog was re-operated, and the remnant of the pancreas removed, whereupon it got rapid diabetes.

Both of SÄNDMEYER's dogs showed decreased tolerance for starch given in the form of bread immediately after the operation (loc. cit.). Both of them had a slight diabetes the whole time. These dogs did not go through any stage characterised by glucosuria after glucose but not after starch, and still less any stage with normal carbo-hydrate-metabolism.

THIROLOIX and JACOB [loc. cit. (35)] make no mention of having observed such a stage. Small quantities of carbo-hydrates immediately occasioned an increase in the concentration of blood-sugar and extreme glucosuria.

ALLEN [loc. cit. p. 1003] has observed decreased tolerance for glucose after partial extirpation of the pancreas with subcutaneous and oral administration in periods where glucosuria did not appear after bread and meat. There is no record of systematic investigations carried out during a long period of time.

In the following chapter such systematic investigations shall be described.

## 1. Tolerance-tests after operation on young animals.

*Dog I.*

Deerhound, male.

This dog belongs to a litter of deerhounds, 4 in all, which came into the laboratory 6 weeks old. Since coming in it has lived exclusively on bread and milk.

At the time of the operation it is  $3\frac{1}{2}$  months old and weighs 3.70 kg.

*Operation*  $\frac{16}{10}$  1916: The whole of the horizontal portion and the point of the vertical portion were removed. The pieces removed were 15 cm. long and weighed 12 g. There was left behind a piece of the duodenal part (caput) around the excretory ducts. The piece left behind was  $1\frac{1}{2}$  cm. long and was estimated as being  $\frac{1}{9}$ th of the whole gland. (Fig. 1.)

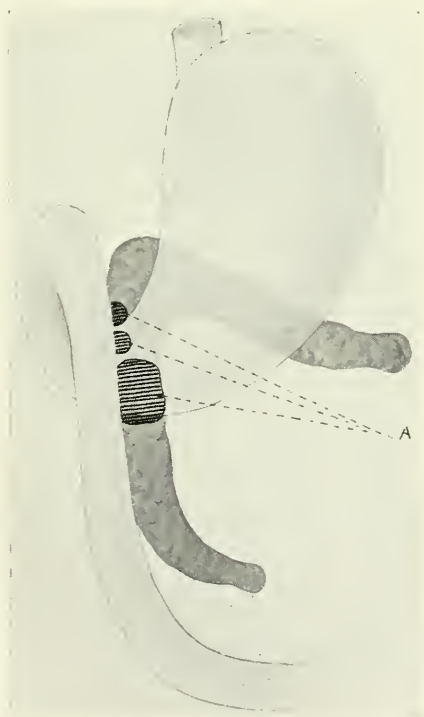


Fig. 1. Dog I. A — Remnants of pancreas left behind.

The dog stood the operation well. It got no glucosuria, even after a meal rich in starch (150 g. dog-biscuits = 90 g. carbohydrates). On the other hand it got glucosuria after milk. (See protocols).

Table 9.

10 days after the operation the first tolerance-tests were made:

<sup>25</sup> / <sub>10</sub> :	weight 3.6	kg.	—	Per os	5 g. glucose.	Urine: no glucosuria.
<sup>26</sup> / <sub>10</sub> :	3.65	"	—	"	7 "	" no glucosuria.
<sup>27</sup> / <sub>10</sub> :	3.7	"	—	"	10 "	" no glucosuria.
<sup>29</sup> / <sub>10</sub> :	3.8	"	—	"	20 "	1.19 g. glucose (BANG) <sup>1</sup>
<sup>30</sup> / <sub>10</sub> :	3.85	"	—	"	25 "	5.21 g. glucose

The nourishment otherwise consisted of 250 g. minced horse-flesh daily, given 3 hours after the glucose.

The limit for the occurrence of glucosuria was 20 g. glucose corresponding to 5.2 g. per kg. of weight of body. (Table 9.)

#### Control-test.

Dog of same litter, female, not operated. Weight 4.4 kg.

<sup>31</sup>/<sub>10</sub>: 28.7 g. glucose (6.5 g. per kg.). Urine: *no glucosuria*.

The dog operated on was taken out of the metabolic cage and afterwards received daily 200 g. household bread and half a litre skim-milk.

The tolerance-tests were now repeated with 10 days' interval.

Table 10.

<sup>10</sup>/<sub>11</sub>: weight 5.05 kg. — Per os 27 g. glucose. Urine: no glucosuria.

<sup>11</sup>/<sub>11</sub>: " 5.05 " — " 32.5 " " 6.49 g. glucose.

Nourishment otherwise 300 g. minced horse-flesh daily.

The tolerance has increased. No glucosuria after 27 g. glucose (5.2 g. per kg.). (Table 10).

Table 11.

<sup>22</sup>/<sub>11</sub>: weight 5.70 kg. — Per os 39 g. glucose. Urine: 2.05 g. glucose.

<sup>23</sup>/<sub>11</sub>: " 5.70 " — " 39 " " 2.09 g. glucose.

After another 10 days 39 g. glucose (6.5 g. per kg.) produces slight glucosuria. (Table 11.)

Table 12.

<sup>3</sup> <sub>12</sub> :	weight 6.9 kg.	—	Per os 45.5 g. glucose.	—	Urine: no glucosuria.
<sup>4</sup> <sub>12</sub> :	7.0	—	45.5	—	no glucosuria.
<sup>5</sup> <sub>12</sub> :	7.17	—	60	—	2.66 g. glucose.
<sup>6</sup> <sub>12</sub> :	7.30	—	60.	—	2.65 g. glucose.
<sup>7</sup> <sub>12</sub> :	7.40	—	80.	—	7.22 g. glucose.
<sup>8</sup> <sub>12</sub> :	7.50	—	80.	—	7.09 g. glucose.
<sup>9</sup> <sub>12</sub> :	7.75	—	100.	—	13.17 g. glucose.

10 days later 45 g. glucose (6.5 g. per kg.) produces *no glucosuria*.

On the other hand *after 60 g. (8.5 g. per kg.)* it gets *slight glucosuria*. With increasing doses *unlimited capacity of assimilation*. (Table 12.) The nourishment otherwise consisted of 500 g. minced horse flesh.

## Control-test.

Table 13.

Dog of same litter, female, not operated.

<sup>13</sup> <sub>12</sub> :	weight 7.55 kg.	—	Per os 80 g. glucose.	—	Urine: no glucosuria.
<sup>14</sup> <sub>12</sub> :	7.70	—	100	—	no glucosuria.
<sup>15</sup> <sub>12</sub> :	7.75	—	120	—	» no glucosuria.
<sup>16</sup> <sub>12</sub> :	7.75	—	150	—	Vomiting.

Nourishment otherwise 500 g. minced horse-flesh.

*The control-animal which gets doses rising from 10.6 g. per kg. to 15.50 g. per kg. does not get glucosuria.* (Table 13.)

Table 14.

<sup>17</sup> <sub>1</sub> :	weight 10.6 kg.	—	Per os 100 g. glucose	—	Urine: no glucosuria.
<sup>18</sup> <sub>1</sub> :	11.05	—	120	—	» no glucosuria.

After the lapse of one month the tolerance has increased so that doses of up to 120 g. (11 g. per kg.) do not produce glucosuria (Table 14). It was not possible to get the dog to retain larger quantities. The dog grows exceedingly fast and is the largest of its litter. It is lively and strong. Afterwards it receives daily 3 fourths of a litre of skim-milk and 300 g. bread.

Table 15.

$13/3$ :	weight 15.00 kg.	—	Per os 750 cem. skim-milk —	Urine: no glucosuria.
			300 g. bread	
$20/3$ :	15.45	—	> 80 " glucose	— no glucosuria.
$21/3$ :	15.60	—	> 100 " "	— 0.79 g. glucose.
$22/3$ :	15.70	—	> 130 " "	— 7.95 g. glucose.
$23/3$ :	15.70	—	> 115 " "	— 5.37 g. glucose.

Two months later the tolerance has decreased. The limit for the occurrence of glucosuria is 100 g. glucose, corresponding to 7.44 g. per kg. The dog still shows unlimited capacity of assimilation (Table 15). It does not get glucosuria on the diet it receives daily, consisting of 3-fourths of a litre of skim-milk and 300 g. bread.

In the beginning of April the dog is 9 months old. It is large and strong, weighs about 17 kg. It now gets glucosuria on a diet containing abundance of carbo-hydrates (250 g.), consisting of bread and milk (Table 16).

Table 16.

$12/4$ :	weight 16.80 kg.	—	740 cem. milk {	253 g. carbo-hydr.	Urine: 3.05 g. gluc
			450 g. bread }		
$13/4$ :	16.80	—	1000 cem. milk {	260 " "	— 12.60 g. gluc.
			450 g. bread }		
$14/4$ :	17.20	—	1000 cem. milk {	260 " "	— 38.50 g. gluc.
			450 g. bread }		
$27/4$ :	16.70	—	500 " "		no glucosuria.
$28/4$ :	16.55	—	500 " "		no glucosuria.
$29/4$ :	16.65	—	500 " "		no glucosuria.

Under tolerance-test with glucose it does not get glucosuria after 80 g. glucose, but with 100 g. the glucosuria is greater than it was 1 month before. (Table 17.)

Table 17.

$21/4$ :	weight 16.80 kg.	—	Per os 80 g. glucose	—	Urine: no glucosuria.
$1/5$ :	16.75	—	> 100 " "	—	10.95 g. glucose.
$2/5$ :	16.60	—	> 100 " "	—	14.21 g. glucose.
$9/5$ :	16.95	—	> 100 " "	—	12.12 g. glucose.

In the course of 1 month the tolerance again increases. 100 g. glucose produces no glucosuria. (Table 18.)



Table 18.

<sup>5</sup> s:	weight 16.40 kg.	—	Per os 100 g. glucose	—	Urine: no glucosuria.
<sup>14</sup> s:	16.25	—	100	—	no glucosuria.
<sup>27</sup> s:	16.00	—	100	—	no glucosuria.

Nourishment otherwise 700 g. minced horse-flesh per day.

About the 1st July the dog is 12 months old. It gets glucosuria again after administration of 100 g. glucose:

<sup>1</sup> s: weight 15.85 kg. — Per os 100 g. glucose — Urine: trace of glucose.

In the course of the month the dog falls off in weight. It suffers from great thirst and passes much urine. In the beginning of August, 1 month after the last test, it gets severe glucosuria on bread and milk:

<sup>3</sup> s: weight 12.10 kg. — 400 g. bread 233 g. carbo- Urine: 119.97 g. glucose.  
500 cem. hydr.  
skim-milk

The dog was now put on diabetes diet, exclusively protein-fat. Also on this diet it excretes sugar. (Table 19.)

Table 19.

<sup>5</sup> s:	weight 11.70 kg.	—	500 g. horse-beef, 30 g. fat	—	Urine: 50.73 g. glucose.
<sup>6</sup> s:	11.70	—	500 „ 30 „ „	—	57.12 g. glucose.
<sup>7</sup> s:	„ 11.80	„ —	500 „ 40 „	—	50.93 g. glucose.
<sup>8</sup> s:	„ 11.75	„ —	500 „ 40 „	—	55.72 g. glucose.
<sup>9</sup> s:	„ 11.80	—	300 70	—	34.56 g. glucose.
<sup>10</sup> s:	„ 11.80	—	300 70	—	34.69 g. glucose.

*Thus, 10 months after the operation there has arisen spontaneous glucosuria on a diet free from carbo-hydrates.*

In the following weeks the dog was utilised for special metabolic experiments.

On the 10th September a new tolerance-test was made with glucose. On the preceding days the dog had daily had a diet consisting of 300 g. horse-beef and 70 g. fat. During this diet the urine contained on an average 34 g. glucose. In addition to this diet the dog got 50 g. and 100 g. glucose.

Table 20.

<sup>10</sup> s	weight 10.90 kg.	—	50 g. glucose, 300 g. horsebeef, 70 g. fat	—	Urine: 82.60 g. glucose.
<sup>11</sup> s	„ 10.45	„ —	100 g. 300 g. 70 g.	—	135.49 g. glucose.

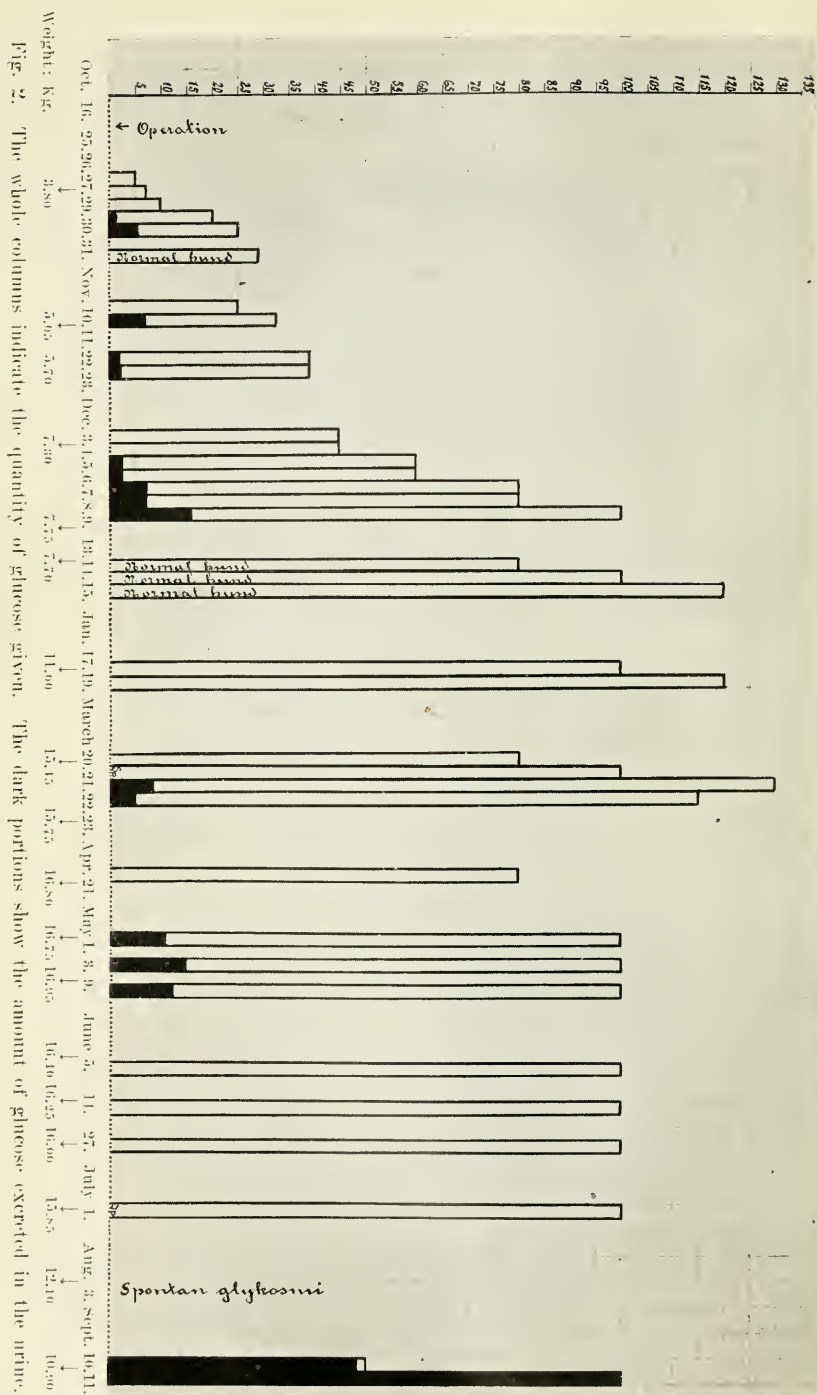


Fig. 2. The whole columns indicate the quantity of glucose given. The dark portions show the amount of glucose excreted in the urine.

The daily protein-fat diet gave a sugar-excretion of 34 g. The dog got in addition the first day 50 g. glucose: excretion 82.6 g.; the second day 100 g. glucose: excretion 135.5 g. (Table 20.) Thus the assimilation-capacity should be:  $84 - 82.6$  equal 1.4 g. and  $135.5 - 134$  equal 1.5 g. This difference is, however, not so great that it might not be due to fermentation in the intestine. The result of the experiment may therefore be taken to signify that the dog at this point of time has no capacity for assimilation of glucose beyond the quantity of glucose formed from protein that may be assumed to be assimilated, in other words, it discharges all extra sugar and there is now a definite limit of assimilation.

The results of the experiments on this dog may be graphically represented as shown in Fig. 2.

From the above exposition it will be seen that partial extirpation of the pancreas in a dog  $3\frac{1}{2}$  months old, where 8.9ths of the pancreas have been removed, has occasioned:

Reduced tolerance for glucose after the operation. A continuation of the tolerance-tests showed, however, that the tolerance increased with the growth of the animal. Compared with the tolerance shown by the control-animal, however, the tolerance was still decreased. Two or three months after the operation there intervened an interval of about 6 months' duration, during which the animal was apparently quite normal. During that interval there temporarily occurs a slight decrease in tolerance, glucosuria being produced with 100 g. glucose. After that interval there followed a rapid fall in the tolerance and development of a chronic diabetes.

What is new and most remarkable in these observations is the increasing tolerance. This may be due:

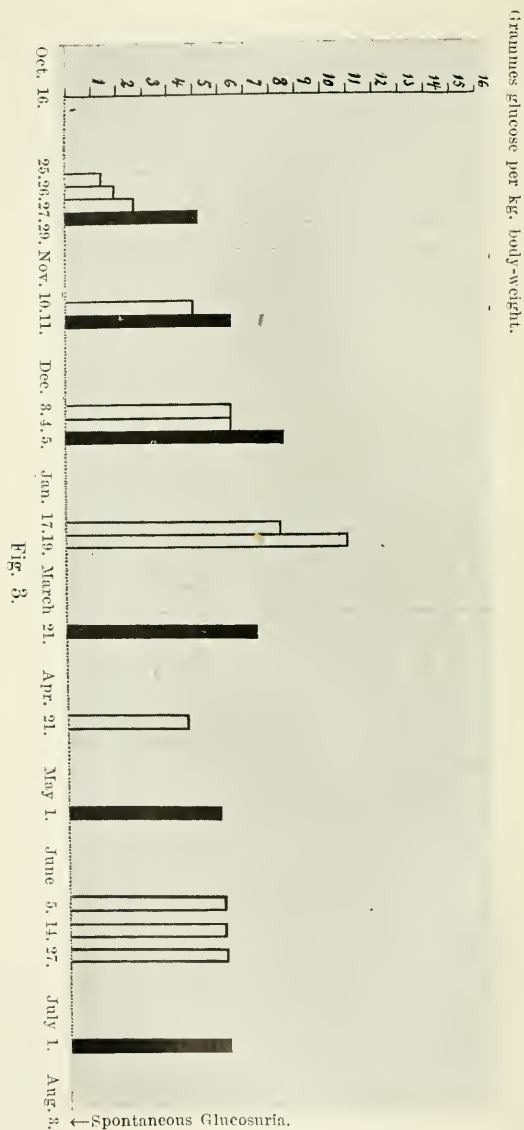
1) Either to the growth of the animal, whereby the number of sugar-consuming cells increases:

2) Or, if we assign to the pancreas a function in connection with the assimilation of sugar, to regeneration, anatomical or functional, of the remnant of the pancreas;

3) Or both to the animal's growth and to regeneration of the remnant of the pancreas.

An investigation with regard to the first point can be made by calculating the quantity of glucose given per kg. of body weight. If the increased tolerance is due *only* to the animal's growth, then the tolerance calculated per kg. of body-weight

should be constant. Now, if we reckon out what is the smallest quantity administered per kg. body-weight that is capable of producing glucosuria, it will be seen that the tolerance increases also per kg. of body-weight. This relation can be represented graphically as follows (Fig. 3).



The dark columns indicate how much glucose had to be given per kg. body-weight in order to produce glucosuria. The blank columns represent tolerance-tests that did not occasion glucosuria.

There must therefore be also another factor operating here besides the mere increase in the animal's growth.

In order to clear up this point we were tempted, during the interval when the animal was apparently quite normal and glucosuria could not be produced even with the largest doses, to perform an operation to find out whether the remnants of the pancreas had increased in size. We refrained, however, from such an attempt, in the first place for the reason that the operation would present difficulties on account of coalescences, and in the second place because a negative observation with regard to anatomical regeneration would give no enlightenment as to possible hyperfunction of the remnant left behind. On the other hand, an anatomically demonstrable enlargement would, of course, be strong evidence in support of the view that the regeneration that had thus taken place stood in connection with the increased tolerance.

As the dog, on account of this peculiar course which the experiment had taken and with a view to the diabetes which it was assumed would develop, must be regarded as a valuable subject for experiment, it was decided not to risk its life by a new operation, but to leave it to a post-mortem examination later on to clear up this point.

The dog lived for still 8 months after the appearance of the spontaneous glucosuria in August 1917. It could not be again rendered free from sugar even after 2 days' fasting. It was utilised for a number of metabolic experiments, which will be described later on. In the course of that time it steadily lost flesh, and acidosis and acetonuria arose. In January 1918 it weighed 7.60 kg. In the course of February it increased about 1 kg. in weight, probably owing to the fact that it received fat in a more emulsified form and therefore more easily absorbed. It died on the 17th of March 1918 after having taken no nourishment for 4 days. It did not get coma. The cause of death was loss of strength due to failure to take nourishment, which again may be assumed to be due to the intussusception revealed on dissection.

*Dog II.*

Deerhound, female.

The dog belongs to the same litter of deerhounds as dog I. It has lived in the laboratory under the same conditions as the latter.

At the time of operation it was *4 months old* and weighed 4.75 kg.

*Operation* <sup>8</sup>/<sub>11</sub> 1916: The whole of the vertical portion and the greater part of the horizontal portion were removed. Of the lienal extremity (cauda) there was left behind a piece 3 cm. in size, without connection with the duodenum. Around the blood-vessels on the duodenum there were left behind a couple of small remnants of the pancreas of the size of half a pea. The piece extirpated was 20 cm. long and weighed 14.5 g. The portion left behind was estimated to be 1/8th of the whole gland. (Fig. 4).

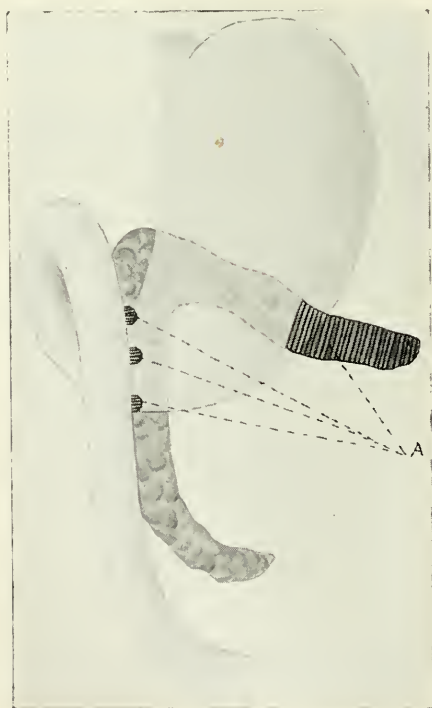


Fig. 4. A — Remnants of pancreas.



The day after the operation the dog got 250 ccm. skim-milk without glucosuria appearing, on the other hand the following day after 500 ccm. skim-milk the urine answers to the reduction-test. It is free from sugar after a diet consisting exclusively of meat, but 1 week after the operation the dog had glucosuria after bread and milk (Table 21):

Table 21.

10	11:	weight 4.40 kg.	—	250 ccm. skim-milk	—	Urine: no glucosuria.
11	11:	4.35	:	500 ccm.	»	reduces.
12	11:	4.47	—	400 g. horse-beef	—	no glucosuria.
17	11:	4.15	—	600 ccm. skim-milk	—	1.26 g. glucose.
				100 g. bread		

The tolerance-test was made 12 days after the operation in the same manner as in the case of the first dog.

Table 22.

22	11:	weight 4.10 kg.	—	Per os 28 g. glucose	—	Urine: 2.28 g. glucose.
23	11:	4.25	—	28 g.	—	1.97 g. glucose.

Nourishment otherwise 280 g. minced horse-flesh per day.

The dog gets glucosuria after 28 g. glucose, corresponding to 6.5 g. per kg. body-weight (Table 22).

In the beginning of December the dog got a serious gastro-enteritis, which lasted 2 or 3 weeks. The experiment could not be renewed before the middle of January, when the dog had completely recovered and had regained its strength.

Table 23.

17	1:	weight 6.0 kg.	—	Per os 60 g. glucose	—	Urine: 1.72 g. glucose.
19	1:	6.10	—	80 g.	—	7.70 g. glucose.

Nourishment otherwise 350 g. minced horse-flesh per day.

The dog gets a slight glucosuria after 60 g. glucose (Table 23). Control-tests were carried out on the non-operated dog and are recorded under the heading: Dog I. No glucosuria.

In the time between the tolerance-tests the dog gets daily 350 g. bread and 750 ccm. skim-milk, which diet does not induce glucosuria.

Table 24.

<sup>13</sup> / <sub>5</sub> :	350 g. bread.	750 ccm. skim-milk	—	Urine: no glucosuria.
<sup>27</sup> / <sub>5</sub> :	weight 8.50 kg.	Per os 80 g. glucose	—	Urine: 0.96 g. glucose.
<sup>28</sup> / <sub>5</sub> :	8.45	—	100 g.	— 6.56 g. glucose.
<sup>29</sup> / <sub>5</sub> :	8.50	—	115 g.	— 9.48 g. glucose.

Nourishment otherwise 500 g. minced horse-flesh daily.

As will be seen, the tolerance is still increasing. 4 $\frac{1}{2}$  months after the operation the dog excretes only a trace of sugar after 80 g. glucose. The assimilation-capacity is unlimited (Table 24).

5 months after the operation it still fails to get glucosuria after a diet rich in carbo-hydrates:

<sup>13</sup> / <sub>4</sub> :	350 g. bread.	750 ccm. skim-milk	—	Urine: no glucosuria.
--------------------------------	---------------	--------------------	---	-----------------------

It is now, however, on the threshold. A few days later it gets glucosuria after the same diet (Table 25):

Table 25.

<sup>5</sup> / <sub>5</sub> :	350 g. bread.	790 ccm. skim-milk	—	Urine: 3.09 g. glucose.
<sup>6</sup> / <sub>5</sub> :	400 g.	750 ccm.	—	0.72 g. glucose.

On experiment with glucose the tolerance is found to be the same it was a month ago (Table 26).

Table 26.

<sup>9</sup> / <sub>5</sub> :	weight 9.40 kg.	Per os 80 g. glucose	—	Urine: 1.91 g. glucose.
<sup>10</sup> / <sub>5</sub> :	9.30	—	100 g.	— 3.25 g. glucose.

During the 3 following months, June, July and August, *the weight remains unchanged, but the tolerance increases.*

Table 27.

<sup>4</sup> / <sub>5</sub> :	weight 9.8 kg.	300 g. bread.	700 ccm. skim-milk	—	Urine: no glucosuria.
<sup>5</sup> / <sub>5</sub> :	9.7	80 g. glucose,	500 g. minced horse-flesh	—	Urine: no glucosuria.

The dog does not get glucosuria after the carbo-hydrate-diet of bread and milk, which previously produced glucosuria.

The tolerance-test with 80 g. glucose does not produce glucosuria either (Table 27).

One and a half and two months later it is still free from sugar after respectively 80 g. and 90 g. glucose (Table 28):

**Table 28.**

<sup>20</sup> 7:	weight 9.80 kg.	—	Per os 80 g. glucose	—	Urine: no glucosuria.
<sup>2</sup> 8:	9.65	—	90 g.	—	no glucosuria.

Nourishment otherwise in both tests 500 g. minced horse-flesh.

The limit is found to lie at 100 g. glucose (Table 29):

**Table 29.**

<sup>24</sup> 8:	weight 9.65 kg.	—	Per os 100 g. glucose	—	Urine: 1.50 g. glucose.
<sup>27</sup> 8:	9.60	—	100 g.	—	reduces (trace).

Exactly 1 year after the operation the tolerance-limit still lies at 100 g. (Table 30).

**Table 30.**

<sup>8</sup> 11:	weight 9.80 kg.	—	Per os 100 g. glucose	—	Urine: reduces (trace).
<sup>22</sup> 11:	9.60	—	150 g.	—	2.17 g. glucose.

The results of the tolerance-tests on this dog have been the same as for dog I: Decreased glucose-tolerance, which however afterwards increases, not proportionally to the animal's weight so that the tolerance per kg. body-weight will be constant, but so that the tolerance calculated per kg. body-weight is augmented.

From <sup>1</sup>/<sub>1</sub> 1918, owing to difficulties in obtaining bread and milk, the dog was put on a meat diet. Thereby it increased in weight.

On a tolerance test in April the dog shows a decreased tolerance, although maintaining considerable assimilation-capacity:

<sup>14</sup> 4:	weight 12.50 kg.	—	Per os 100 g. glucose	—	Urine: 7.00 g. glucose.
------------------	------------------	---	-----------------------	---	-------------------------

The dog's glucose-tolerance is evidently decreasing. We try to determine the limit:

**Table 31.**

<sup>7</sup> 5:	weight 12.00 kg.	—	Per os 75 g. glucose	—	Urine: 5.52 g. glucose.
<sup>11</sup> 5:	12.20	—	50 g.	—	7.83 g.
<sup>12</sup> 5:	12.30	—	25 g.	—	1.36 g.
<sup>13</sup> 5:	12.35	—	20 g.	—	0.47 g.
<sup>14</sup> 5:	12.40	—	15 g.	—	no glucosuria.
<sup>16</sup> 5:	12.70	—	20 g.	—	0.48 g. glucose.

*Glucosuria is produced with 20 g. glucose, but not with 15 g. The tolerance is 1.5 g. per kg. (Table 31).*

A week later, however, glucosuria is produced also with 15 g. glucose, but not with 10 g. (Table 32):

**Table 32.**

<sup>24</sup> s: weight 12.50 kg. — Per os 15 g. glucose — Urine: 0.29 g. glucose.

<sup>25</sup> s: " 12.60 " — " 10 g. " — " no glucosuria.

The assimilation-capacity was tested by giving 100 g. glucose. This capacity proves also to have decreased since the test of 14th April:

<sup>26</sup> s: weight 12.70 kg. — Per os 100 g. glucose — Urine: 16.82 g. glucose.

*Starch in quantities of up to 200 g. produce, however, at this point of the time no glucosuria. (Table 33):*

**Table 33.**

<sup>29</sup> s: weight 12.70 kg. — 200 g. bread + 200 g. minced horse-flesh: no glucosuria.

<sup>31</sup> s: " 12.60 " — 400 g. bread: no glucosuria.

(The bread contained 50.70 % starch.)

The tolerance for glucose shows itself to be rapidly decreasing. A week after the last tolerance-test, which did not produce glucosuria with 10 g. glucose, a new test with the same quantity of glucose gives a positive result:

<sup>4</sup> s: weight 12.70 kg. — Per os 10 g. glucose — Urine: 0.23 g. glucose.

The tolerance is now less than 1 g. per kg.

The dog now gets glucosuria after 200 g. starch:

<sup>6</sup> s: weight 12.70 kg. — 400 g. bread — Urine: reduces (trace of glucose).

At the same time, that the glucose-tolerance lies between 10 and 5 g., the tolerance for starch is very high. (Table 34):

**Table 34.**

<sup>11</sup> s: weight 13.00 kg. — Per os 5 g. glucose — Urine: no glucosuria.

<sup>12</sup> s: " 13.00 " — 400 g. bread (200 g. starch) — " 1.22 g. glucose.

The dog is evidently on the point of getting spontaneous glucosuria.

In the course of the last couple of months the glucose-tolerance has been rapidly decreasing. The results of the experi-

Grammes glucose.

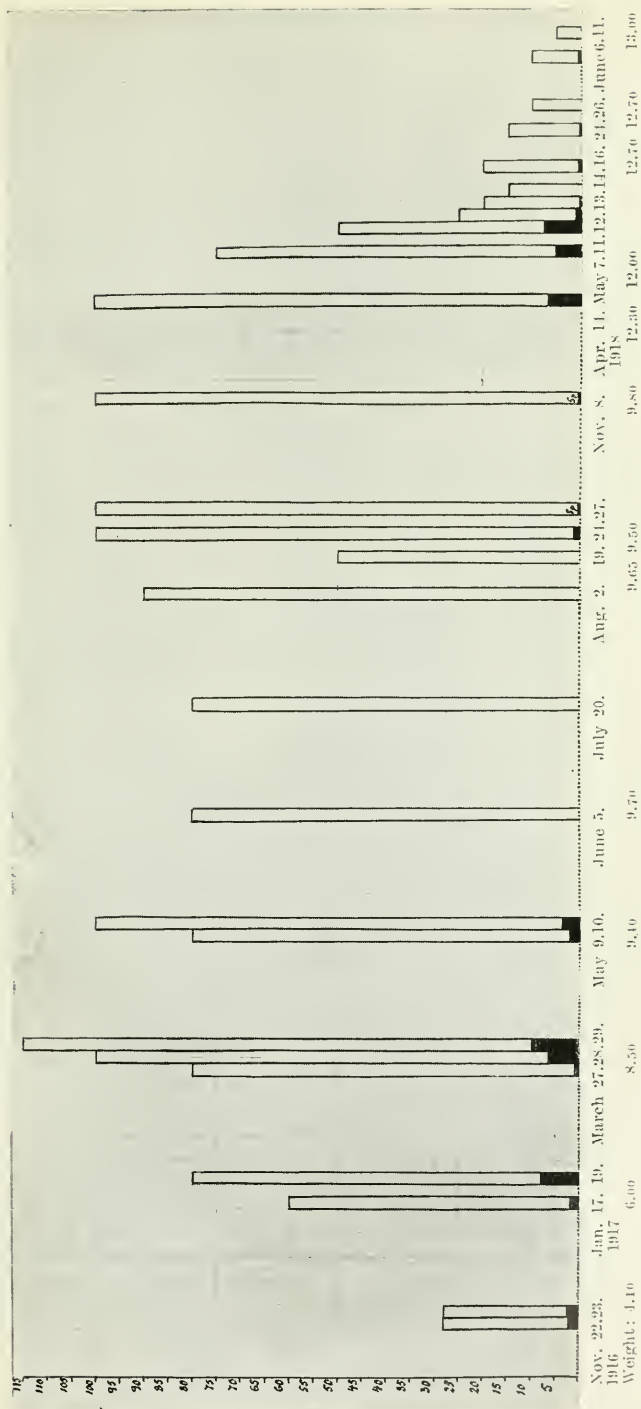


Fig. 3. Graphic representation of the tolerance-tests on dog 11. The whole columns indicate the amount of glucose given, the dark columns the quantity of glucose excreted in the urine.

ments have hitherto been completely analogous with the results in the case of the first dog operated on: *A decreased, but nevertheless increasing tolerance immediately after the operation, an interval with normal tolerance and thereafter a rapid decrease of tolerance.* The experiments are represented graphically as before (Fig. 5)

The only difference that the picture of the experiments on these two dogs presents is the duration of the latent stage. From the operation till the appearance of the spontaneous glucosuria or else the decrease of tolerance there elapsed in the case of the first dog 9 months and in the case of the second 19 months.

Investigations regarding blood-sugar were made in the case of this latter dog during the declining stage. The results are recorded in the following chapter on blood-sugar.

At this point it was decided to undertake an operation in order to remove the remnant of the pancreas that had been left. It was to be assumed that this remnant, which was completely severed from the duodenum, must be sclerotised as far as the externally secreting part was concerned. As the dog had not yet got spontaneous glucosuria, it might be assumed that this was prevented by the remnant of the pancreas and that this remnant, in addition to the sclerotic connecting tissue, must consist of the internally secreting elements. This dog should therefore be particularly suited for such an investigation. 19 months had elapsed since the operation, the pancreas-remnant had no excretory duct, the externally secreting cells must be assumed to be degenerated. The dog was apparently quite well, but showed reduced tolerance for glucose. In a short time it might be expected that spontaneous glucosuria would occur. The remaining portion of the pancreas might be supposed to be, functionally regarded, the smallest amount of pancreas that the dog could manage with without getting diabetes. A microscopical examination of the remnant, when removed, ought to show what had prevented glucosuria.

*Operation.* <sup>11</sup>/<sub>6</sub> 1918: Incision from the sternum to the umbilicus, 2 cm. to the left of the scar from the previous operation. The omentum was lifted up without difficulty, there were no adhesions. The milt was large and was easily drawn forward into the opening of the wound. In spite of a careful search no remnants of the pancreas could be found. The duo-



denum, which was adherent to the lower surface of the liver, was not closely examined.

As the remnant of the pancreas was thus not to be found during the operation, the dog was killed by chloroform and the abdominal organs carefully dissected. The completely sclerotic remnant of the pancreas was found adhering fast to the *curvatura major* in the neighbourhood of the pylorus on the back of the omentum, surrounded by fat. The microscopical examination of this remnant, *which showed extreme hyperplasia of the Langerhans cell-groups and no trace of externally secreting tissue*, is dealt with together with the whole of the dissection under the heading: post-mortem findings.

*Dog III.*

Foxterrier, female, 5½ months old. Weight 4.9 kg.

Came into the laboratory 6 weeks old. Like the other dogs

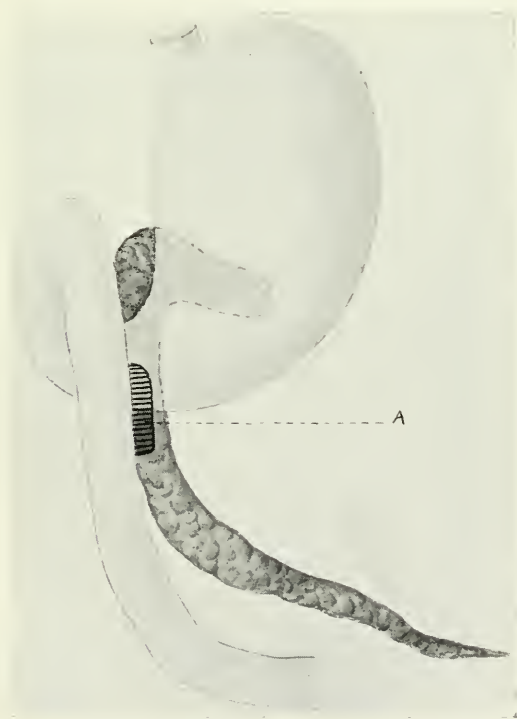


Fig. 6. Dog III. A — Remnant of pancreas.

it has got only bread and milk. Two months before, when the dog was 3 $\frac{1}{2}$  months old and weighed 3.30 kg., a tolerance-test was made on this dog and another dog of the same litter, intended for control-animal, without glucosuria being produced. The experiments have already been described (p. 25).

*Operation.*  $\frac{3}{7}$  1917: The whole of the horizontal portion (which was very short, only 3 cm. long) and the point of the vertical portion were removed. The extirpated pieces were 9.5 cm. long and weighed 7.2 g. The remnant of the pancreas was estimated at  $\frac{1}{7}$ th of the whole gland. (Fig. 6.)

The dog suffered from gastro-enteritis during the first 10 or 12 days after the operation. It lost flesh considerably. After 2 weeks it began to eat again. It got glucosuria after being fed with from half a litre to 1 litre of milk, but became free from sugar when bread was substituted for part of the milk even though the substituted food was richer both in carbohydrates and in calories (Table 35):

Table 35.

$^{10}$ $\tau$ :	weight 3.90 kg.	— 350 g. horse-beef	— Urine: no glucosuria.
$^{23}$ $\tau$ :	" 3.90	— 1000 ccm. skim-milk	— " 7.03 g. glucose.
$^{24}$ $\tau$ :	3.95	— 1000 " "	— " 4.46 g. "
$^{25}$ $\tau$ :	4.05	— 500 ccm. skim-milk 70 g. bread	— " 2.25 g. "
$^{26}$ $\tau$ :	4.00	— 500 ccm. skim-milk 70 g. bread	— " 1.13 g. "
$^{27}$ $\tau$ :	3.95	— 500 ccm. skim-milk 70 g. bread	— " 1.20 g. "
$^1$ $s$ :	3.80	— 250 ccm. skim-milk 150 g. bread	— no glucosuria.
$^2$ $s$ :	3.85	— 250 ccm. skim-milk 150 g. bread	— no glucosuria.
$^4$ $s$ :	3.85	— 250 ccm. skim-milk 250 g. bread	— no glucosuria.
$^5$ $s$ :	3.95	— 250 ccm. skim-milk 250 g. bread	— no glucosuria.

With tolerance-tests made over 1 month after the operation glucosuria cannot be produced even with large quantities of glucose. For lactic sugar, on the other hand, the tolerance is less (Table 36):

Table 36.

8 s:	weight 3.80 kg.	—	Per os 10 g. glucose	—	Urine: no glucosuria.
9 s:	3.80	—	» 20 g.	—	no glucosuria.
10 s:	3.80	—	» 30 g.	—	no glucosuria.
13 s:	3.90	—	» 40 g.	—	no glucosuria.
14 s:	3.95	—	» 50 g.	—	no glucosuria.
15 s:	3.95	—	» 50 g. lactic sugar	—	5.67 g. glucose.
16 s:	4.00	—	» 60 g. glucose	—	no glucosuria.
17 s:	4.00	—	» 60 g. lactic sugar	—	5.61 g. glucose.
18 s:	4.00	—	» 60 g. glucose	—	no glucosuria.
19 s:	4.10	—	» 70 g.	—	no glucosuria.
20 s:	4.15	—	» 70 g. lactic sugar	—	6.41 g. glucose.
21 s:	4.25	—	80 g. glucose	—	no glucosuria.
22 s:	4.25	—	80 g. lactic sugar	—	8.51 g. glucose.
23 s:	4.30	—	90 g. glucose	—	no glucosuria.
24 s:	4.35	—	100 g.	—	no glucosuria.

The dog tolerates up to 25 g. glucose per kg. body-weight without getting glucosuria. The attempt to give still larger doses caused vomiting.

2 months after the foregoing tests glucosuria was produced for the first time in this dog with 100 g. glucose.

<sup>25</sup> 10: weight 5.80 kg. — Per os 100 g. glucose — Urine: reduces (trace).

Up to the end of December 1917 the dog got food consisting of bread and milk. From January 1918 exclusively minced horse-flesh. The dog thrives, is exceedingly lively, apparently quite well.

A tolerance-test in May with 100 g. glucose gives a positive result with a glucosuria of 2.49 g. On the other hand, it remains free from sugar after 75 g. glucose (Table 37):

Table 37.

<sup>27</sup> 5-1918:	weight 7.70 kg.	—	Per os 100 g. glucose	—	Urine: 2.49 g. glucose.
<sup>28</sup> 5	7.75	—	75 g.	—	free from sugar.

The tolerance at this point of time is 12.6 g. per kg.

The dog increases rapidly in weight. It gets fat. It is lively and buoyant. In the course of 1 month it gains over 1 kg. in weight:

$2\frac{1}{2}$  5: weight 7.75 kg.

8 6: 8.10

$20\frac{1}{6}$  6: 8.35

1 7: 8.50

$9\frac{1}{7}$  7: 8.80

The dog is  $1\frac{1}{2}$  years old and long since full-grown. The increase in weight is therefore not due to the animal's growth.

6 weeks after the foregoing experiment new tolerance-tests are made. It is then seen that the tolerance has decreased (Table 38):

Table 38.

$11\frac{1}{7}$ : weight 8.80 kg. — Per os 100 g. glucose — Urine: 3.37 g. glucose.

$12\frac{1}{7}$ : 8.85 — 75 g. — 1.24 g.

$13\frac{1}{7}$ : 8.80 — 60 g. — 0.45 g.

$15\frac{1}{7}$ : 8.90 — 50 g. — trace.

$16\frac{1}{7}$ : 8.80 — 40 g. — free from sugar.

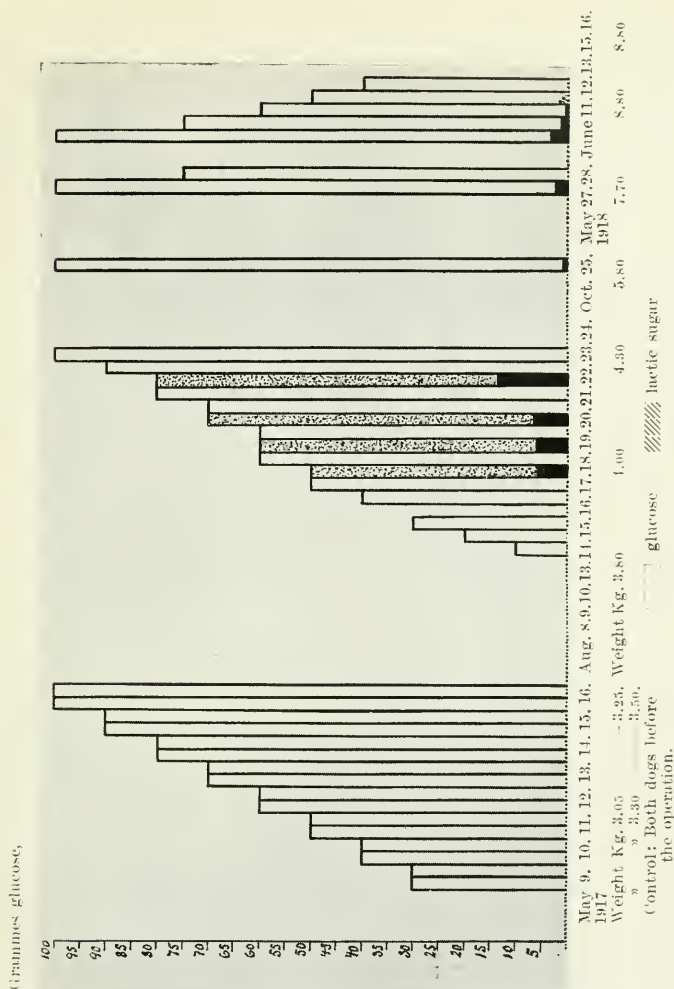
The limit for the occurrence of glucosuria lies at 50 g. glucose, equal to 5.6 g. per kg. The assimilation-capacity is unlimited.

One year has now elapsed since the operation. In the course of the last month the glucose-tolerance has rapidly decreased. The dog is obviously in stadium decrementi and on the point of developing spontaneous glucosuria. Just like the two previous dogs it has during this period increased in weight and become fat.

Otherwise the experiments with this dog present a somewhat divergent picture from those with the other dogs. *It shows a high tolerance for glucose after an operation leaving behind not more pancreas-tissue than  $1/7$ th of the whole gland.* It shows, however, a decreased tolerance for carbo-hydrates on a diet of bread and milk, and in tolerance-tests with lactic-sugar alone the glucosuria is easily produced with comparatively small quantities. *Not until 1 year after the operation does the dog show a decreased tolerance for glucose, a tolerance which, as in the case of the other dogs, rapidly diminishes.*

In Fig. 7 the experiments on this dog are presented graphically together with the control-tests.

In considering what can be the reason why this dog, in contrast to the other operated dogs, shows so high a tolerance for



the operation to be of a different appearance, different shape and situation than usual. If such tissue was not found the explanation would have to be sought for in the above-mentioned circumstances, and especially in the size of the pancreas-remnant in proportion to the whole gland. 1/7th of the pancreas, so long as it was capable of functioning, would then be sufficient to maintain a normal tolerance for glucose.

The dog was killed 1 year after the operation (16.7.1918). The remnant of the pancreas was found as a hard lump on the duodenum, adhering fast to the lower surface of the liver. The abdominal organs were carefully dissected without any trace of pancreas-tissue being found. The microscopical examination of the remnant and the other findings made in dissection will be dealt with later on.

## 2. Tolerance-test after operation on full-grown animals.

### *Dog IV.*

Deerhound, female, 9 months old. Weight 13.75 kg.

The dog belongs to the litter of deerhounds that came to the laboratory 6 weeks old. It has lived the whole time since exclusively on bread and milk. At the time of the operation it is 9 months old and weighs 13.75 kg. The operation was exactly the same as that performed on the first operated male dog of the same litter.

*Operation 18/4 1917:* The whole of the horizontal portion and the point of the vertical portion were removed. The pieces extirpated were 18 cm. long and weighed 18.5 g. The piece left behind lay around the ductus pancreaticus, it was 2 cm. long and was estimated to be 1/9th of the whole gland. (Fig. 8.)

*Immediately after the operation glucosuria appeared on feeding with carbo-hydrates* (Table 39):

Table 39.

21	weight	12.50 kg.	—	500 ccm. skim-milk	—	Urine:	11.84 g. glucose.
22	✓	12.50	>	1,000 ccm.	>	—	34.80 g.
23	✓	12.75	>	1,000 ccm.	>	—	34.80 g.
24	✓	12.25	>	only water	—	>	no glucosuria.



$^{26}/_4$	weight	12.55 kg	—	100 g. dog-biscuits	—	Urine:	35.20 g. glucose.
				(60 g. carbo-hydrates)			
$^{27}/_4$	>	11.90	—	60 g. dog-biscuits	—	>	24.50 g. glucose.
				(36 g. carbo-hydrates)			

14 days after the operation the first tolerance-tests were made with glucose.

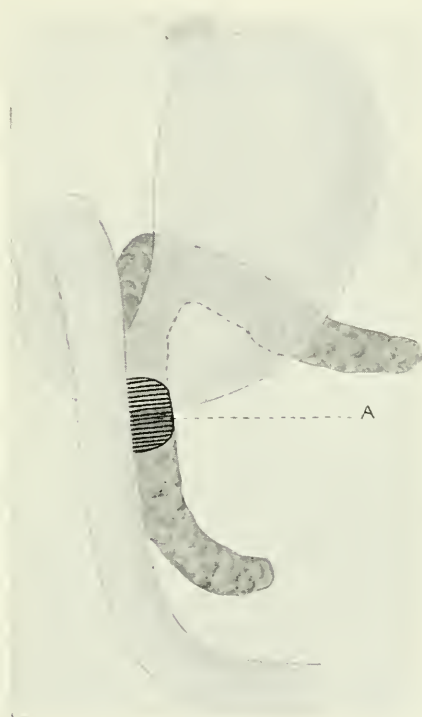


Fig. 8. Dog No. IV. A — Remnant of pancreas.

Table 40.

$^1/_5$	weight	11.50 kg.	—	Per os	50 g. glucose	—	Urine:	48.90 g. glucose.
$^2/_5$		11.35	>	>	>	50 g.	>	32.90 g.

The dog got otherwise: the first day 400 g minced horse-flesh (500—100 g.). The second day: 100 g. minced horse-flesh (500 g.—400 g.).

The dog shows some assimilation-capacity for glucose (Table 40).

One month after the operation there is a considerable glucosuria after protein-fat (horse-beef, emulsified fat). On diminishing the amount of meat the dog became free from sugar (Table 41):

Table 41.

<sup>10</sup> / <sub>5</sub>	food: 600 g.	horse-beef	Urine: 34.13 g.	glucose
<sup>22</sup> / <sub>5</sub>	>	600 g.	>	45.27 g.
<sup>27</sup> / <sub>5</sub>	>	400 g.	>	60 g. fat —
<sup>28</sup> / <sub>5</sub>	>	400 g.	>	60 g. » —
<sup>29</sup> / <sub>5</sub>	>	200 g.	>	60 g. » —
<sup>31</sup> / <sub>5</sub>	>	100 g.	>	70 g. » —
<sup>1</sup> / <sub>6</sub>	>	100 g.	>	70 g. » —
<sup>2</sup> / <sub>6</sub>	>	100 g.	>	70 g. » —
<sup>3</sup> / <sub>6</sub>	>	100 g.	>	100 g. » —
<sup>4</sup> / <sub>6</sub>	>	100 g.	>	130 g. » —
<sup>5</sup> / <sub>6</sub>	>		>	130 g. » —
<sup>6</sup> / <sub>6</sub>	>	100 g.	>	70 g. » —
<sup>7</sup> / <sub>6</sub>	>	100 g.	>	70 g. » —

After the dog has been free from sugar for a week a tolerance-test is made in immediate succession to this sugar-free period. The sugar is administered as a supplement to the food given in the last days, which had not produced glucosuria:

Table 42.

<sup>8</sup> / <sub>6</sub>	100 g.	horse-beef	70 g. fat —	Urine: no glucosuria.
<sup>9</sup> / <sub>6</sub>	20 g. glucose	100 g.	>	70 g. » —
<sup>10</sup> / <sub>6</sub>	20 g.	>	100 g.	>
<sup>11</sup> / <sub>6</sub>	20 g.	>	100 g.	>
<sup>12</sup> / <sub>6</sub>	20 g.	>	100 g.	>
<sup>13</sup> / <sub>6</sub>	20 g.	>	100 g.	>
<sup>14</sup> / <sub>6</sub>		100 g.	>	70 g. » —

The dog shows itself to be capable of assimilating about 10 g. glucose.

*The assimilation-capacity diminishes with steadily continued administration of glucose.* On leaving out the glucose and reverting to the previous diet the dog at once becomes again free from sugar. (Table 42.)

After these experiments the dog is taken out of the meta-

bolie cage. It gets a diet consisting of 100 g horse-beef and 70 g fat.

On examination 14 days later it is found to be still free from sugar on this diet. A tolerance-test is now made with boiled starch in addition to the above diet:

Table 43.

$30/6$	food: 100 g. horse-beef	70 g. fat	Urine: no glucosuria.
$1/7$	100 g.	70 g.	no glucosuria.
$2/7$	20 g. boiled starch	100 g. horse-beef 70 g. fat	no glucosuria.
$3/7$	20 g.	100 g. horse-beef 70 g. fat	no glucosuria.
$4/7$	100 g. horse-beef	70 g. fat	no glucosuria.

*20 g. boiled starch does not produce glucosuria* (Table 43).  
The excrements did not give starch-reaction.

Table 44.

$2/7$	20 g. glucose	— 100 g. horse-beef	— 70 g. fat	— Urine: 2,97 g. glucose
$10/7$	20 g.	— 100 g.	— 70 g.	3,15 g.
$11/7$	100 g.	— 70 g.	—	no glucosuria.

The assimilation-capacity for glucose has increased since the last test four weeks ago (Table 44).

*On increasing the quantity of protein the dog again gets glucosuria*, even though this increase is effected by replacing the fat with meat having the same caloric value (Table 45).

Table 45.

$12/7$	100 g. horse-beef	— 70 g. fat	— Urine: no glucosuria.
$13/7$	200 g.	— 60 g.	no glucosuria.
$14/7$	200 g.	— 60 g.	no glucosuria.
$16/7$	300 g.	— 50 g.	6,47 g. glucose.
$17/7$	300 g.	— 50 g.	6,88 g.
$21/7$	400 g.	— 40 g.	13,34 g.
$22/7$	400 g.	— 40 g.	13,50 g.

*Two months later the dog is no longer, as it was before, free from sugar after 100 g. horse-flesh* (Table 46):

Table 46.

$2/9$	weight 10,00 kg.	100 g. horse-beef	— 100 g. fat	— Urine: 9,35 g. glucose.
$9/9$	10,00 kg.	100 g.	— 100 g.	8,99 g.

*After 1 day's fasting, followed by a diet consisting exclusively of fat, it becomes, however, free from sugar. But it at once gets glucosuria when meat is added (Table 47):*

Table 47.

<sup>14</sup> / <sub>9</sub> Fasting day	Urine: no glucosuria.
<sup>15</sup> / <sub>9</sub> 110 g. fat	› no glucosuria.
<sup>16</sup> / <sub>9</sub> 150 g. ›	› no glucosuria.
<sup>18</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse-flesh — 100 g. fat —	› 6,28 g. glucose.

The dog was now utilised, like dog I, for a number of special experiments. There gradually developed severe acidosis and acetonuria, while at the same time the dog lost flesh. It died on the 31st May 1918 (duration of illness 13 months).

*Thus, in the case of this dog, which was operated on when full-grown, the glucosuria appeared immediately after the operation, when it was on a diet rich in carbo-hydrates.*

In concluding this chapter on glucose-tolerance after partial extirpation of the pancreas it will be convenient to sum up the observations made. These are briefly as follows:

1. Of 4 dogs belonging to the same litter 3 were operated on (Dog I, II & IV), the fourth was used as control-animal. Of the 3 operated dogs 2 were operated when puppies (I & II), the third when full-grown (IV). From the young animals (I & II) there were removed respectively 8/9ths and 7/8ths of the pancreas. In the first months after the operation these dogs showed a reduced glucose-tolerance as compared with the control-animal. The tolerance, meanwhile, gradually increases as the animals grow up, both absolutely and relatively in proportion to the weight of the dogs. With dog I this period lasts about 3 months, with dog II about 8 months. After an interval of 6 and 8 months respectively with apparently normal tolerance these dogs which were operated when puppies again show a decreased tolerance, and in one of them (Dog I) there develops a regular diabetes. The other (Dog II) was killed at this point for purposes of examination. From the full-grown dog (IV) there were removed 8/9ths of the pancreas. This dog shows, however, no increasing tolerance and has no stage of freedom from sugar, but gets spontaneous glucosuria with chronic progress immediately after the operation.

2. Of 2 dogs belonging to the same litter (terriers) one (Dog III) was operated, the other was for control. After removal of 6/7ths of the pancreas it shows no decreased tolerance for glucose in the first 10 months after the operation. It tolerates up to 100 g glucose (23 g glucose per kg body-weight) without getting glucosuria. 10 months after the operation it gets glucosuria after administration of glucose, whereafter the tolerance further diminishes during the following 2 months.

The considerations of a general and special nature which these results give occasion to will be dealt with later on.

### Blood-sugar.

The earlier investigations regarding the concentration of blood-sugar in the dog led to results that are far from reconcilable. The following are quoted by BANG [(37) p. 31]; OTTO (1885) found from 0,13 % to 0,21 %, average 0,16 %; SEEGEN (1884) 0,11 % to 0,23 %, average 0,14 %; ABDERHALDEN (1898) 0,07 % to 0,11 %; MICHAELIS and ROMA (1909) 0,10 % to 0,22 % (by polarisation), average 0,17 %; DE MEYER (1910) 0,04 % to 0,19 % (after BERTRAND), average 0,10 %; TAKAHASHI 0,08 % to 0,19 %, average 0,12 % (by polarisation, partly also by reduction after BERTRAND, DAVY and BANG); RINDERSPACHER (1910) 0,09 % to 0,12 %, average 0,10 %; ROTH (1912) 0,09 % to 0,12 %

BANG sees in these divergent results a proof that the dog is little suited for investigations regarding hyperglycemia. The degree of physiological variation is too great to allow us with certainty to draw conclusions from the experimental operations. He does not, however, exclude the possibility that the analyses recorded may show incorrect values, and he regards continued investigations regarding the blood-sugar in the dog as desirable. With BANG's Micromethod (38) I have carried out such investigations, which shall be recorded here.

#### 1. Concentration of blood-sugar in normal dogs and in operated, non-diabetic dogs.

##### *Normal Dogs.*

All the animals examined were at the time of examination accustomed to the laboratory and did not suffer the slightest



disturbance from the treatment. The dogs were fasting when examined. 24 hours had elapsed since the last feed. The blood was taken from a vein in the ear. The amount of blood-sugar was determined by BANG's method (38).

Table 48.

Dog No.	Date	n/200 ccm. iodine	Quantity of blood	Sugar %
VI. . . . .	4/6	0,56	116 mg.	0,088
» . . . . .	»	0,46	100	0,085
» . . . . .	6/6	0,48	96	0,093
» . . . . .	»	0,40	76	0,092
III. . . . .	5/11	0,60	137	0,087
» . . . . .	»	0,56	123	0,090
» . . . . .	»	0,58	127	0,090
» . . . . .	»	0,60	136	0,088
VII. . . . .	20/11	0,66	141	0,095
» . . . . .	»	0,48	95	0,094

Average concentration of blood-sugar in 10 tests: 0,892 %.

*Operated, non-diabetic Dogs.*

Technics as before.

Table 49.

Dog No.	Date	n/200 ccm. iodine	Quantity of blood	Sugar %
II. . . . .	4/11	0,56	129 mg.	0,085
» . . . . .	»	0,48	113	0,080
» . . . . .	»	0,56	128	0,085
» . . . . .	»	0,56	138	0,080
» . . . . .	»	0,52	121	0,082
» . . . . .	»	0,54	122	0,086
» . . . . .	»	0,54	126	0,083
» . . . . .	6/11	0,58	139	0,082
» . . . . .	»	0,60	140	0,085
» . . . . .	7/11	0,58	139	0,082
» . . . . .	»	0,56	126	0,087

Dog No.	Date	n/200 cem. iodine	Quantity of blood	Sugar %
II . . . . .	22/11	0,68	144 mg.	0,097
„ . . . . .	10/5	0,52	107	0,093
„ . . . . .	„	0,48	96	0,093
„ . . . . .	11/5	0,52	124	0,080
„ . . . . .	„	0,60	143	0,083
„ . . . . .	12/5	0,60	140	0,086
„ . . . . .	„	0,46	90	0,090
„ . . . . .	13/5	0,56	123	0,090
„ . . . . .	„	0,52	119	0,084
„ . . . . .	15/5	0,56	115	0,087
„ . . . . .	„	0,60	124	0,096
„ . . . . .	16/5	0,58	146	0,080
„ . . . . .	„	0,52	119	0,083
„ . . . . .	„	0,52	118	0,085
„ . . . . .	„	0,56	125	0,088
„ . . . . .	23/5	0,54	112	0,088
„ . . . . .	„	0,62	127	0,090
„ . . . . .	24/5	0,60	139	0,087
„ . . . . .	„	0,56	116	0,088
„ . . . . .	25/5	0,46	100	0,085
„ . . . . .	„	0,54	130	0,081
„ . . . . .	27/5	0,58	124	0,092
„ . . . . .	„	0,62	140	0,086

As will be seen from Tables 48 and 49 there is no difference in the concentration of blood-sugar in normal dogs and in partially depancreatized, non-diabetic dogs in a fasting condition. The values lie about 0,08 % and 0,09 %.

In the following chapter there will be described a number of experiments made in order to investigate the relation between glycemia and glucosuria after tolerance-tests on normal and on operated animals with and without diabetes.

## 2. Relationship between glycemia and glucosuria.

Amongst human beings the relationship between glycemia and glucosuria has been investigated by JACOBSEN (39). When

the blood-sugar under alimentary tolerance-tests on normal individuals rose to over 0,18 %, glucosuria nearly always occurred, when it rose to 0,15 % glucosuria hardly ever occurred. With the intermediate values some got glucosuria, others did not.

JACOBSEN observed a similar relationship between glycemia and glucosuria in diabetes. Patients with renal diabetes formed an exception, as these latter could get glucosuria with a concentration of blood-sugar lying between 0,15 and 0,12 %.

HAMMAN and HIRSCHMAN (40) have found on investigation of 50 cases that, if the blood-sugar did not exceed 0,17 %, the urine was free from sugar, but if it reached 0,18 % or more, glucosuria occurred.

There are no records of similar experiments on dogs.

#### a. Hyperglycemia without glucosuria in normal animals.

The investigations regarding blood-sugar were carried out by means of tolerance-tests made according to the methods already described. The glucose was administered by means of the stomach-tube in a 20 % solution on an empty stomach, 24 hours after the last feeding. The dogs utilised were at the time of the experiments accustomed to the laboratory. They were not in the least disturbed by the introduction of the stomach-tube and maintained altogether an immovable indifference both during this operation and during all other treatment. The blood was taken from a vein in the ear.

#### *Dog VI.*

Test on 4th June — 100 g. glucose.

Table 50.

Blood-sugar, per cent.						
Before the test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.					
	1/2 hour later	1 hour later	1 1/2 hours later	2 hours later	2 1/2 hours later	3 hours later
0,09	0,15	0,17	0,16	0,14	0,12	0,11

Urine free from sugar.

The glycemia is at the highest, 0,17, after the lapse of 1 hour. No glucosuria appears. (Table 50 and Fig. 9.)

Test on 6th June — 100 g. glucose.

Table 51.

Blood-sugar, per cent.								
Before the test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.							
	1/2 hour later	1 hour later	1 1/2 hours later	2 hours later	2 1/2 hours later	3 hours later	3 1/2 hours later	4 hours later
0,08	0,10	0,11	0,12	0,12	0,13	0,13	0,12	0,11

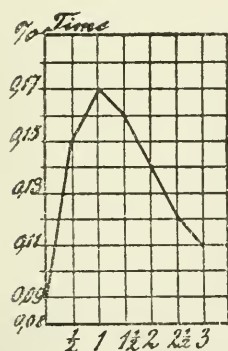


Fig. 9.

Test 4/6 — 100 g. glucose.  
Urine free from sugar.

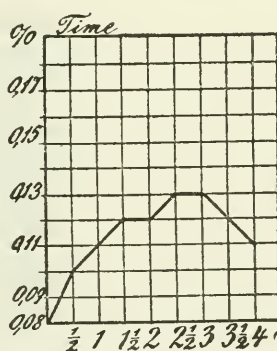


Fig. 10.

Test 6/6 — 100 g. glucose.  
Urine free from sugar.

The urine passed 4 hours after the beginning of the test (270 ccm.) was free from sugar. The percentage of blood-sugar does not rise so suddenly as in the previous test, and it does not go higher than 0,13 %. The highest percentage is reached after 2 1/2 hours, which indicates that the absorption in this case has taken place more slowly. (Table 51 and Fig. 10.)

## Dog V.

Test  $\frac{5}{11}$  — 100 g. glucose.

Table 52.

Blood-sugar, per cent.						
Before the test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.					
	$\frac{1}{2}$ hour later	1 hour later	$1\frac{1}{2}$ hours later	2 hours later	$2\frac{1}{2}$ hours later	3 hours later
0,09	0,14	0,16	0,15	0,14	0,13	0,10

Urine free from sugar. Greatest concentration of blood-sugar 0,16 %. (Table 52 and Fig. 11.)

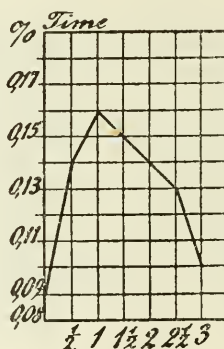


Fig. 11. Test  $\frac{5}{11}$  — 100 g. glucose.  
Urine free from sugar.

The concentration of blood-sugar was not greater than 0,17 % in either of these dogs, neither of which got glucosuria after 100 g. glucose.

The highest percentage is reached in the course of 1 hour, after which it again sinks somewhat more slowly till it reaches the normal in the course of a couple of hours. Where the rise is less sudden, the glycemia does not reach so great a height either, but on the other hand it is of longer duration.

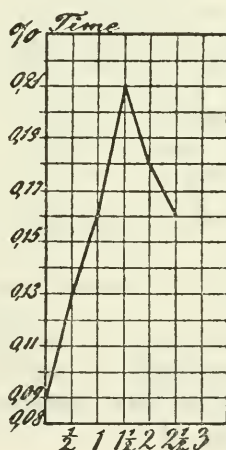


## b. Hyperglycemia with glucosuria in normal animals.

*Dog VII.*Test  $^{20}_{11}$  — 100 g. glucose.

Table 53.

Before the test	Blood-sugar, per cent.				
	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.				
	$\frac{1}{2}$ hour later	1 hour later	$1\frac{1}{2}$ hours later	$2\frac{1}{2}$ hours later	3 hours later
0,09	0,13	0,16	0,21	0,18	0,16

Fig. 12. Test  $^{20}_{11}$  — 100 g. glucose.  
Urine reduces.

Urine reduces, phenylhydrazin-test positive.

Polarimeter 0, titration after BANG 0,15 %, equal to 0,82 g. glucose.

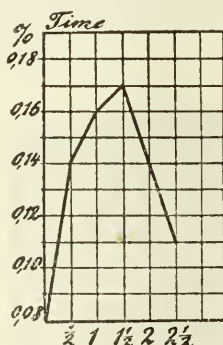
In this dog, which gets glucosuria after 100 g. glucose, the blood-sugar percentage rises to 0,21 %. The maximum is reached after  $1\frac{1}{2}$  hours. (Table 53 and Fig 12.)

## c. Hyperglycemia without glucosuria in depancreatized dogs.

*Dog II*, partially depancreatized, non-diabetic.Test  $^{13}/_5$  — 15 g glucose.

Table 54.

Blood-sugar, per cent.					
Before the test	After 15 g. glucose in 75 ccm. water.				
	$\frac{1}{2}$ hour later	1 hour later	$1\frac{1}{2}$ hours later	2 hours later	$2\frac{1}{2}$ hours later
0,08	0,14	0,16	0,17	0,14	0,11

Fig. 13. Test  $^{13}/_5$  — 15 g glucose. Urine free from sugar.

The urine contains no sugar. The highest percentage, 0,17, is reached in  $1\frac{1}{2}$  hours (Table 54 and Fig. 13). No sugar is excreted in the urine of this operated dog either with a blood-sugar concentration of 0,17 %.

Test  $^{24}/_5$  — 10 g. glucose.

Table 55.

Blood-sugar, per cent.				
Before the test	After 10 g. glucose in 50 ccm. water.			
	$\frac{1}{2}$ hour later	1 hour later	$1\frac{1}{2}$ hours later	2 hours later
0,08	0,14	0,16	0,15	0,10

Urine free from sugar. Greatest concentration of blood-sugar 0,16 %. (Table 55 and Fig. 14.)

Test  $10/6$  — 5 g. glucose.

Table 56.

Blood-sugar, per cent.			
Before the test	After 5 g. glucose in 25 ccm. water.		
	$1/2$ hour later	1 hour later	$1\frac{1}{2}$ hours later
0,08	0,11	0,10	0,08

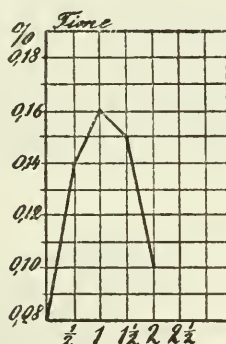


Fig. 14.

Test  $24/5$  — 10 g. glucose.  
Urine free from sugar.

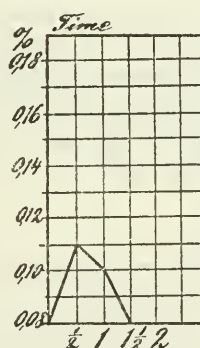


Fig. 15.

Test  $10/6$  — 5 g. glucose.  
Urine free from sugar.

In this dog there is a perceptible increase in the percentage of blood-sugar even after quite small quantities of glucose. (Table 56 and Fig. 15.)

The experiments have shown that glucosuria does not occur so long as the concentration of blood-sugar does not exceed 0,17 %.

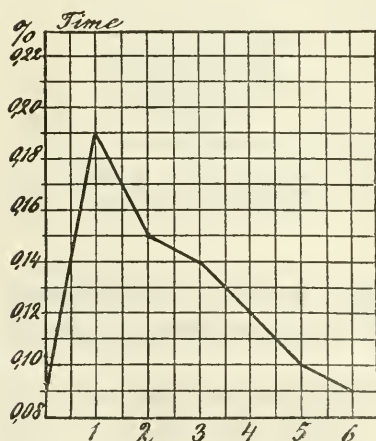
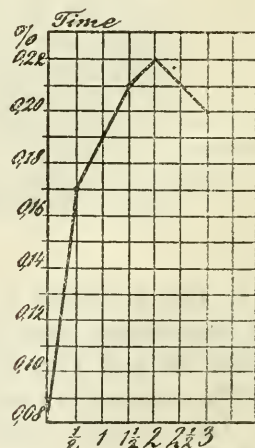
## d. Hyperglycemia with slight glucosuria in depancreatized animals.

*Dog III*, partially depancreatized, non-diabetic.Test  $^{24}_{10}$  — 100 g. glucose.

Table 57.

Blood-sugar, per cent.						
Before the test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.					
	1 hour later	2 hours later	3 hours later	4 hours later	5 hours later	6 hours later
0.09	0.19	0.15	0.14	0.12	0.10	0.09

Urine does not reduce, but *phenylhydrazin-test* is positive. Polarimeter 0. The blood-sugar percentage rises in 1 hour to 0.19% and afterwards falls during the next hour to 0.15%, whereafter it sinks somewhat more slowly until 6 hours after the beginning of the test it has come back to the normal (Table 57 and Fig. 16).

Fig. 16. Test  $^{24}_{11}$  — 100 g. glucose. Trace of sugar in urine.Fig. 17. Test  $^{7}_{10}$  — 100 g. glucose. 0.23 g. sugar in urine.

*Dog II.*Test  $7/10$  — 100 g. glucose.

Table 58.

Blood-sugar, per cent.								
Before the test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.							
	5 min. later	15 min. later	30 min. later	45 min. later	1 hour later	1½ hours later	2 hours later	3 hours later
0.08	0.11	0.17	0.17	0.18	0.19	0.21	0.22	0.20

Greatest concentration of blood-sugar 0.22 %. Urine contains sugar. (Table 58 and Fig. 17.)

Urine was passed immediately before the beginning of the test. Likewise, urine was passed spontaneously after  $3\frac{1}{2}$  hours exactly. This urine reduces. Quantity 250 ccm. Polarimetric determination of sugar 0.094 %, equal to 0.23 g. Titration after BANG 0.11 %, equal to 0.27 g. Urine passed later is free from sugar.

Test  $12/5$  — 20 g. glucose.

Table 59.

Blood-sugar, per cent.					
Before the test	After 20 g. glucose in 100 ccm. water.				
	½ hour later	1 hour later	1½ hours later	2 hours later	2½ hours later
0.09	0.20	0.20	0.15	0.10	0.10

The urine, passed 2 hours after the beginning of the test (125 ccm.), reduces. Polarimetric 0.47 g. glucose. Passed later 610 ccm., free from sugar. Greatest concentration of blood-sugar 0.20 % (Table 59 and Fig. 18).

Test  $15/5$  — 20 g. glucose.

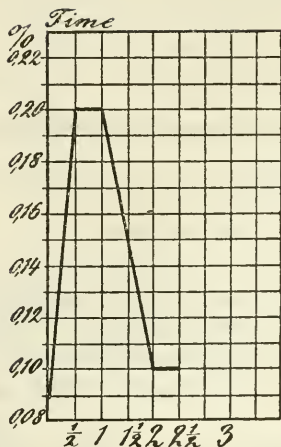


Fig. 18. Test  $12/5$  — 20 g. glucose.  
0.47 g. sugar in urine.

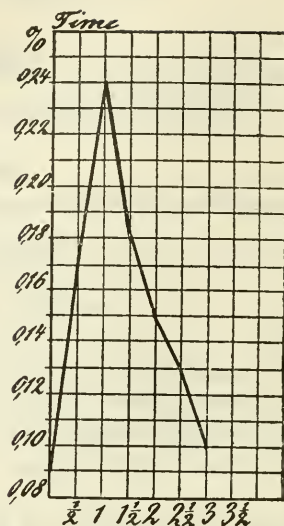


Fig. 19. Test  $15/5$  — 20 g. glucose.  
0.48 g. sugar in urine.

Table 60.

Blood-sugar, per cent.						
Before the test	After 20 g. glucose in 100 ccm. water.					
	$1\frac{1}{2}$ hour later	1 hour later	$1\frac{1}{2}$ hours later	2 hours later	$2\frac{1}{2}$ hours later	3 hours later
0.09	0.17	0.24	0.18	0.15	0.13	0.10

1 hour after the beginning of the test the concentration of blood-sugar is 0.24 % (Table 60). 3 hours after beginning passed 210 ccm. urine, which reduces. Polarimetric 0.48 g. glucose. Passed later 490 ccm. urine, free from sugar. *In this test the rise is considerable but of quite short duration, which is probably the reason why the glucosuria is not greater. The curve is pointed (Fig. 19). The percentage of blood-sugar remains only a short time at the height at which glucosuria is produced. In a subsequent test on the same dog ( $23/11$ , p. 64) the glucosuria is greater, although the hyperglycemia is less.*

Test  $23/5$  — 15 g. glucose.



Table 61.

Blood-sugar, per cent.					
Before the test	After 15 g. glucose in 75 ccm. water.				
	1/2 hour later	1 hour later	1 1/2 hours later	2 hours later	2 1/2 hours later
0.09	0.16	0.22	0.21	0.19	0.15

Greatest concentration of blood-sugar 0.22 %. (Table 61, Fig. 20.)

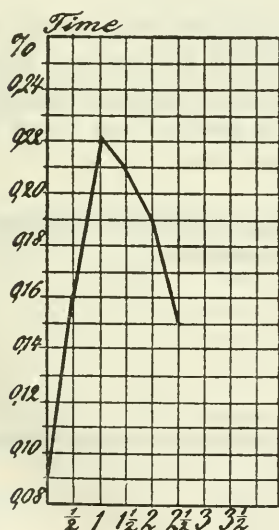


Fig. 20. Test  $\frac{23}{5}$  — 15 g. glucose.  
0.29 g. sugar in urine.

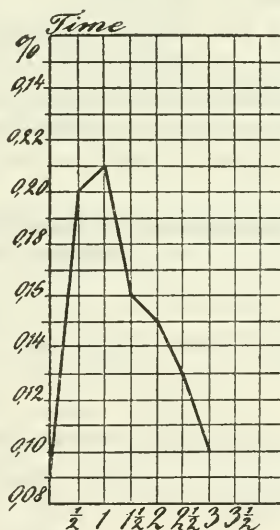


Fig. 21. Test  $\frac{3}{6}$  — 10 g. glucose.  
0.23 g. sugar in urine.

Urine, passed 3 hours after beginning of test (205 ccm.), reduces.

Polarimetric: 0.29 g. glucose. Passed later 390 ccm., free from sugar.

Test  $\frac{3}{6}$  — 10 g. glucose.

Table 62.

Blood-sugar, per cent.						
Before the test	After 10 g. glucose in 50 ccm. water.					
	1/2 hour later	1 hour later	1 1/2 hours later	2 hours later	2 1/2 hours later	3 hours later
0.09	0.20	0.21	0.16	0.15	0.13	0.10

3 hours after beginning of test passed 125 ccm. urine, which reduces. Polarimetric: 0.23 g. glucose. Passed later 460 ccm. urine, free from sugar. Percentage of blood-sugar reaches 0.21 %. (Table 62, Fig. 21.)

*The tests on these dogs have shown that a rise in the percentage of blood-sugar to 0.19 % produces glucosuria. A rise of quite short duration to higher figures causes excretion of only very small quantities of sugar. A rise to even 0.24 % has not caused a greater excretion of sugar than 0.48 g.*

**e. Hyperglycemia in depancreatized animals which got considerable glucosuria in the tolerance-tests.**

*Dog II.*

Test <sup>22</sup>/<sub>11</sub> — 150 g. glucose.

Table 63.

Blood-sugar, per cent.							
Before test	After 150 g. glucose in 750 ccm. water.						
	1 hour later	2 hours later	3 hours later	4 1/2 hours later	5 1/2 hours later	6 1/2 hours later	7 1/2 hours later
0.09	0.19	0.21	0.22	0.22	0.19	0.10	0.09

The blood-sugar determinations were made up to 7 1/2 hours after the beginning of the test. The results are shown in Table 63 and Fig. 22. The urine was taken with the catheter immediately after each blood-test. The bladder was washed out

each time with distilled water. The results of the determinations of sugar in the urine-tests are presented in Table 64.

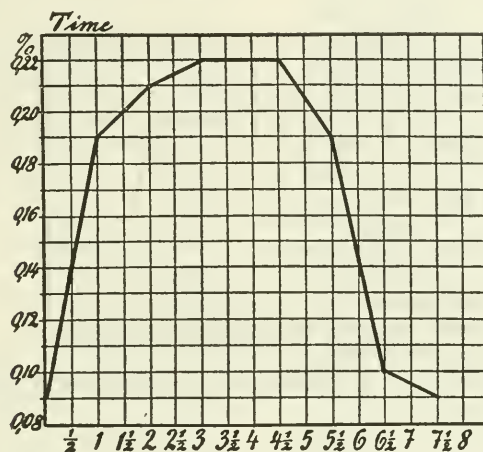


Fig. 22. Test  $^{22}/_{11}$  — 150 g. glucose. 2.17 g. sugar excreted in urine. The simultaneous relationship between the concentration of urine-sugar and blood-sugar is represented in Fig. 23.

Table 64.

1 hour later	2 hours later	3 hours later	4 1/2 hours later	5 1/2 hours later	6 hours later	6 1/2 hours later
15 ccm.	11 ccm.	9 ccm.	78 ccm.	123 ccm.	75 ccm.	
0.41 %	0.80 %	0.93 %	0.90 %	0.90 %	0.21 %	
0.06 g.	0.08 g.	0.08 g.	0.70 g.	1.10 g.	0.15 g.	free from sugar

Total excretion of glucose in urine 2.17 g.

Although the hyperglycemia is not greater than 0.22%, the glucosuria is greater than in earlier tests where the hyperglycemia was higher than 0.22%. This may be explained by the fact that the blood-sugar percentage remains for a longer time (5 1/2 hours) at the glucosuria-producing levels. *The degree of glucosuria (i. e. the total excretion of sugar) evidently depends less on the extent of the hyperglycemia than upon its duration for values over 0.17%.* The curve for urine-sugar concentra-

tion, nevertheless lies parallel to that for blood-sugar concentration (Fig. 23).

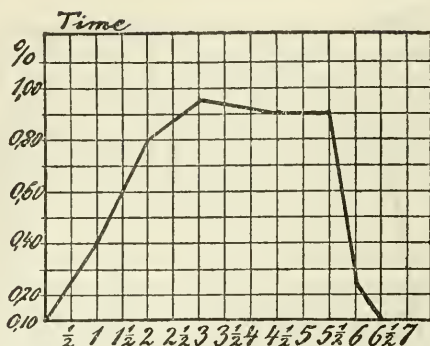


Fig. 23. Test  $^{22}_{11}$ . The concentration of urine-sugar in percentage.

### Dog III.

Test  $^{27}_{5}$  — 100 g. glucose.

Table 65.

Blood-sugar. per cent.								
Before test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.							
	1/2 hour later	1 hour later	1 1/2 hours later	2 hours later	2 1/2 hours later	3 hours later	4 hours later	5 hours later
0.09	0.24	0.28	0.30	0.26	0.21	0.20	0.14	0.10

Already after half an hour the blood-sugar percentage has reached a level of 0.24 %. The highest value is reached after 1 1/2 hours with 0.30 %.

The hyperglycemia remains for 3 hours at the glucosuria-producing levels, after which it rapidly sinks. (Table 65, Fig. 24).

The urine passed 5 hours after beginning of test (265 ccm.) contains 0.94 % glucose, equal to 2.49 g. Urine passed later is free from sugar.

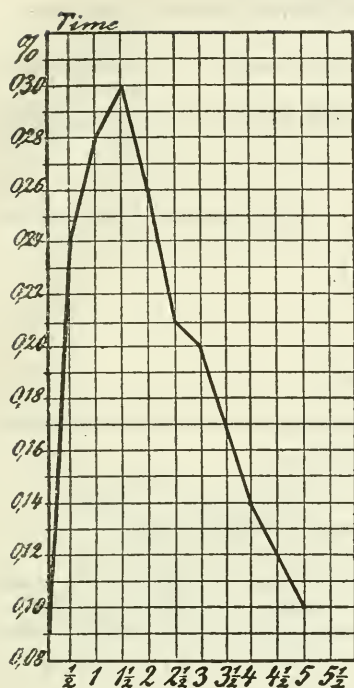


Fig. 24. Test  $^{27/5}$  — 100 g. glucose.  
2.49 g. sugar in urine.

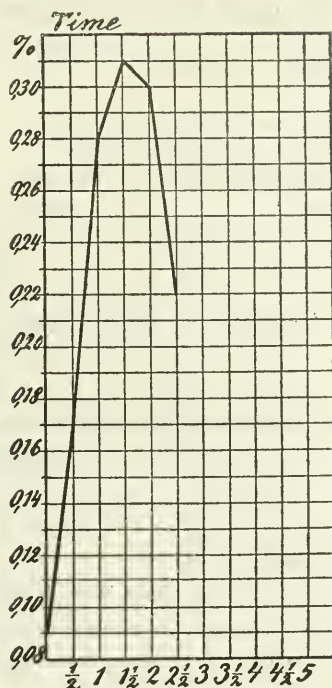


Fig. 25. Test  $^{10/5}$  — 50 g. glucose.  
7.83 g. sugar in urine.

### Dog II.

Test  $^{10/5}$  — 50 g. glucose.

Table 66.

Blood-sugar, per cent.					
Before test	After 50 g. glucose in 250 ccm. water.				
	1/2 hour later	1 hour later	1 1/2 hours later	2 hours later	2 1/2 hours later
0.09	0.17	0.28	0.31	0.30	0.22

The concentration of blood-sugar rises to 0.31% 1 1/2 hours after injection. (Table 66, Fig. 25).

Urine passed 2 hours after beginning of test (260 ccm.)	contains 1.53 %, equal to 3.92 g.
"    "    2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> "    "    "    "    "    "    (150 ccm.)	"    2.46 %, equal to 3.69 g.
"    "    5 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> "    "    "    "    "    "    (120 ccm.)	"    0.18 %, equal to 0.22 g.

Urine passed later free from sugar.

---

Total excretion: 7.83 g. glucose.

### *Dog II.*

Test <sup>11</sup>/<sub>5</sub> — 25 g. glucose.

**Table 67.**

Blood-sugar, per cent.					
Before test	After 25 g. glucose in 125 ccm. water.				
	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> hour later	1 hour later	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> hours later	2 hours later	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> hours later
0.08	0.21	0.26	0.17	0.11	0.09

Urine passed 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> hours after beginning of test (240 ccm.) contains 0.57 %, equal to 1.36 g. glucose. Urine passed later free from sugar. The hyperglycemia is considerable, 0.26 %, but of short duration. (Table 67, Fig. 26.)

It appears from these, as from previous tests, that both the degree of hyperglycemia and its duration are of importance in determining the amount of glucosuria. Of these two factors, however, the latter seems to be the most important.

Test <sup>25</sup>/<sub>5</sub> — 100 g. glucose.

**Table 68.**

Blood-sugar, per cent.									
Before test	After 100 g. glucose in 500 ccm. water.								
	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h. later	1 h. later	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h. later	2 h. later	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h. later	3 h. later	3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h. later	4 h. later	5 h. later
0.08	0.23	0.25	0.34	0.34	0.33	0.33	0.27	0.17	0.12



Urine passed  $1\frac{1}{2}$  h. after beginning of test (350 ccm.) contains 2.65 %, equal to 9.27 g. glucose.

“ “ 5 “ “ “ “ (320 ccm.) contains 2.36 %, equal to 7.55 g. glucose.

Urine passed later free from sugar.

Total excretion: 16.82 g. glucose

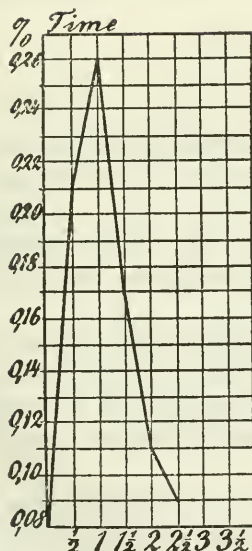


Fig. 26. Test  $11/5$  — 25 g. glucose.  
1.36 g. sugar in urine.

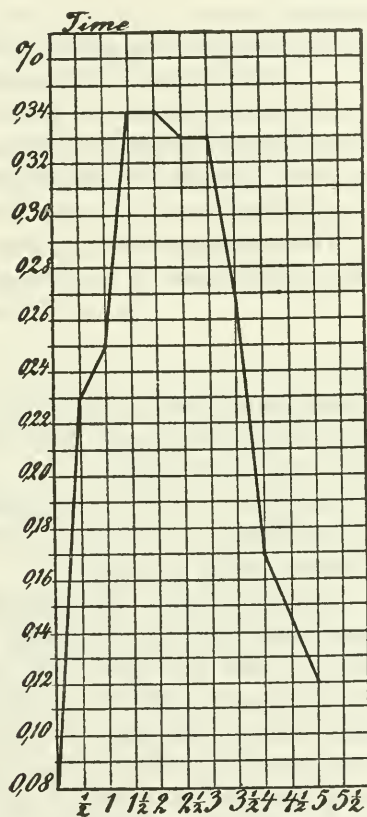


Fig. 27. Test  $25/5$  — 100 g. glucose.  
16.82 g. sugar in urine.

This test was made on the dog in stadium decremendi. On the same dog a test was made half a year before with the same quantity of glucose, 100 g. ( $27/10$ ). Whereas on that occasion the hyperglycemia did not rise higher than to 0.22 %, and in the urine there was excreted only 0.27 g. glucose (BANG), the hyperglycemia now rises to 0.34 % (Table 68, Fig. 27) and 16.82 g. glucose is excreted in the urine. Apart from

this, the dog presents nothing of pathological interest. The amount of blood-sugar in a fasting state is normal, 0.08 %, and there is no spontaneous glucosuria.

From these determinations regarding blood-sugar it appears:

1. The percentage of blood-sugar, which normally is from 0.08 % to 0.09 %, can rise to 0.17 % without the occurrence of glucosuria.

2. The lowest concentration of blood-sugar producing glucosuria is 0.19 % both in normal and operated animals.

3. The total amount of glucose excreted is dependent both on the degree of hyperglycemia and on its duration for values over 0.19 %. Of these two factors the latter seems to be the most important.

4. The concentration of glucose in the urine is proportional to the concentration of blood-sugar.

In concluding this chapter on the development of glucosuria if we consider the results hitherto recorded, the following conclusions may be drawn:

1. Decreased tolerance for *glucose* is the earliest indication of an alteration in the carbo-hydrate metabolism after partial extirpation of the pancreas.

2. In succession to this period with decreased tolerance for glucose there gradually develops a condition which is characterised by the fact that also large quantities of *starch* give rise to glucosuria, but in which glucosuria does not occur after feeding with protein and fat alone.

3. This period steadily merges into a condition in which *large quantities of protein* (300 g. meat) produce glucosuria, but in which the glucosuria disappears on reduction of the quantity of protein (100 g. meat).

4. The glucosuria then further develops itself and is manifest also after *small quantities of protein* (100 g. meat).

5. In the end, even after fasting-days, the glucosuria can be got to disappear only with difficulty, or not at all.

## **The manifest Diabetes.**

From the operation till the diminution of the tolerance, or till the appearance of the spontaneous glucosuria, there elapsed in the case of the 4 dogs operated on a time of very different duration. For the first dog 9 months, for the second 19 months, for the third 10 months, whilst in the case of the fourth dog glucosuria appeared immediately after the operation.

In the first and the last of these dogs there developed a chronic diabetes, ending in death after a further 8 and 13 months respectively. The conditions and the metabolic tests, which shall be described in the following pages, are based upon observations and experiments made on these 2 dogs.

### **The clinical picture.**

In the case of both dogs the condition was allowed to develop unhindered. No special therapeutic attempts were undertaken. The metabolic experiments that were carried out were calculated to have, sometimes a favourable, sometimes an unfavourable effect on the glucosuria, ketonuria and acidosis. Disregarding for the present these metabolic experiments and considering only that which in pathology is called the clinical picture, we find in the development of this condition all the cardinal symptoms that characterise the human diabetes mellitus. The glucosuria was accompanied by polyuria and polydipsia. The glucosuria's gradual transition from the milder to the graver form was accompanied by emaciation and polyphagia. Afterwards came ketonuria and acidosis. The companion of acidosis, albuminuria did not fail to appear, and in both dogs there developed double-sided cataract. The only dissimilarity presented by the clinical picture as compared with diabetes mellitus was in the manner of death. Neither of the dogs got coma. They both died in a marastic state and were fully conscious to the last. None of the distinguishing marks of coma were present.

#### **1. The glucosuria.**

Clinically we distinguish three forms of glucosuria: The mild glucosuria, the medium-grave and the grave form [v.

NOORDEN (42)]. All three forms have been observed. During the progress of the disease these forms have followed each other with gradual transition from the mild to the medium-grave and to the grave form, so that the course of the disease can be divided into periods corresponding to these forms.

*The mild form* is according to v. NOORDEN, characterised by the fact that it disappears on removal from the diet of carbohydrates, without it being necessary at the same time to limit the usual quantity of protein. The form was observed in the case of all 4 dogs and has been described in detail in the previous chapter on the development of the glucosuria.

After the glucosuria was manifest also on a diet consisting exclusively of protein (meat), it appeared in *the medium-grave form*. This form is characterised by the fact that the urine does not become free from sugar on a diet free from carbohydrates, but rich in protein. But by a moderate reduction of the supply of protein the urine is rendered free from sugar. This stage was observed in the case of dog IV and is described in detail in the foregoing chapter.

This medium-grave form, however, rapidly passed over to *the grave form*, which is characterised by the fact that the glucosuria does not disappear even after a considerable reduction in the supply of protein or even after fasting. Both dogs lived for 8 months with the grave form of glucosuria.

The condition of the glucosuria during the different metabolic experiments will be dealt with later on.

## 2. Diuresis.

The tolerance-tests with glucose occasioned every time a huge increase in the diuresis. Dog III, however, forms an exception. In this dog no diuretic effect from the glucose was noticed, even after the largest doses (23 g. per kg.). The glucosuria in this dog was never accompanied by polyuria. The circumstance reminds us of the not infrequent cases of diabetes decipiens in the human being, although the conditions are not entirely congruent, seeing that this dog never had spontaneous glucosuria. On the other hand, the other dogs often had extreme diuresis under tolerance-tests that did not bring on glucosuria.

Simultaneously with the spontaneous glucosuria there ap-

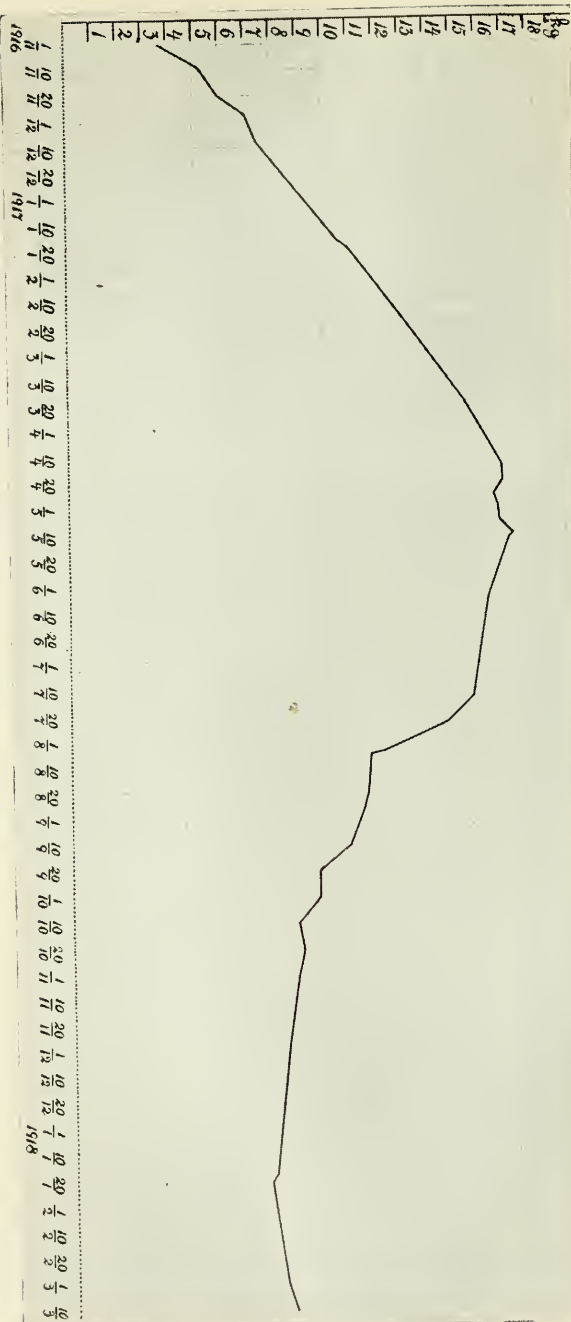
peared polyuria. The highest degree of spontaneous diuresis observed was 2685 cubic centimetres in a dog weighing 10.65 kg., which is  $\frac{1}{4}$ th of the body-weight. On an ordinary meat-fat diet the diuresis was from  $\frac{1}{10}$ th to  $\frac{1}{5}$ th of the body-weight.

### 3. Weight.

The dogs operated on when puppies increased in weight just like the other, non-operated, dogs of the same litter. The first male-dog operated on was actually the largest and strongest of the whole litter, right up to the appearance of the spontaneous glucosuria. The absence of the pancreas has therefore not occasioned any under-nourishment by reason of defective absorption.

*Dog I* increased in weight from 3.70 kg. at the operation to 17.20 kg. half a year later. The dog was then about 9½ months old and full-grown. It remains at that weight for fully 3 months longer, until it gets spontaneous glucosuria. It then decreases rapidly in weight down to about 11 kg. Afterwards it loses weight more slowly, about 1 kg. every month. The diet was usually 200 g. horse-flesh and 120 g. fat. The melting-point of the fat was about 25° C. and it was emulsified with 2 cm.<sup>3</sup> 10 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Five months after the appearance of the glucosuria the weight has sunk to 7.60 kg. At this point it gets first 500 g. and afterwards 700 g. horse flesh, whilst the fat is reduced to 50 g. The fat is now emulsified with 10 cm.<sup>3</sup> 10 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The dog thereby increased steadily in weight, became more lively and buoyant, whereas at the close of the foregoing period it was almost cachectic. In the course of 1 month it gained 1 kg. in weight. During this time it had a daily sugar-excretion of about 40 g. glucose. The increase in weight may be assumed to be due to a better absorption owing to the fat being emulsified with more soda. The emulsion was thereby enabled to maintain itself better while passing through the ventricle. The change, that took place in the dog in the course of that one month, was amazing. Whereas, for some time before it had hardly been able to raise itself or to get over a doorstep, it can now easily hop up on the scales and jump around on the floor, lively and buoyant. Whether this change is due to the alkali-treatment or to the better absorp-







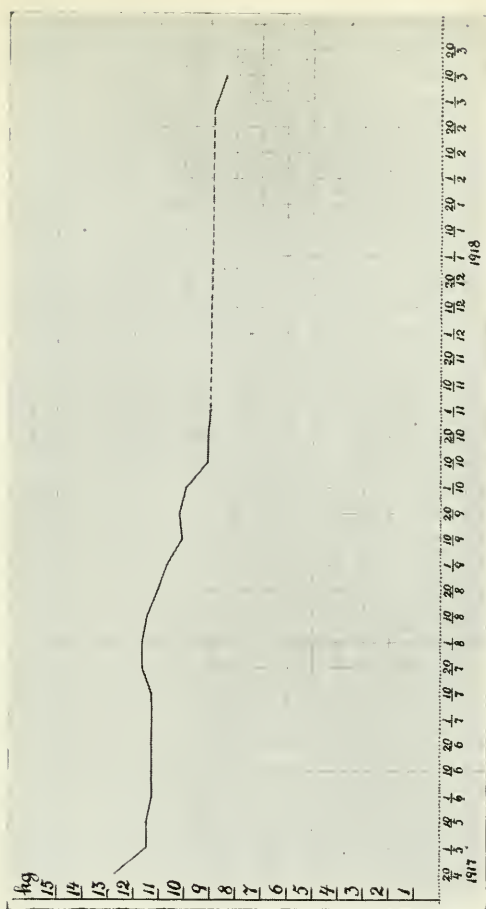


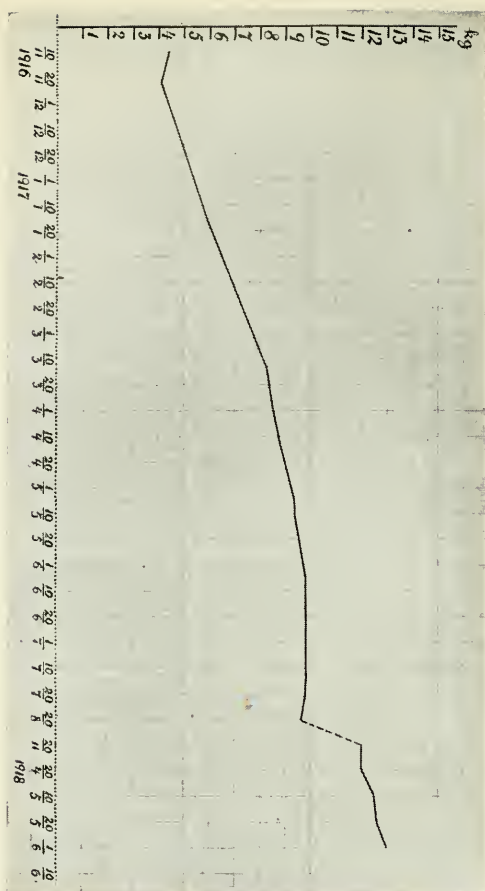
Fig. 29. Weight-curve, Dog IV.

tion cannot be decided, probably it is due to both. The dog died, however, shortly after. Perhaps the long-continued administration of soda brought on the affection of the intestine which was the probable cause of death (see chapter on post-mortem findings).

*Dogs II and III* gained in weight after the operation exactly like dog I. Dog II, however, which was entirely without pancreas-juice in the intestines, was all the time smaller and thinner than the other dogs of the same litter.

Dog IV, which was operated on when full-grown, and in which the glucosuria appeared immediately after the operation,

Fig. 30. Weight-curve. Dog II.



at once began to lose weight. In the course of 1 year it decreased steadily in weight from 13 kg. down to 6.40 kg. Like the first dog it was in the end only skin and bone. The absorption became worse and worse. Shortly before it died an absorption-test was made, which showed, that it absorbed badly both meat and fat.

*Coprophagia* was observed in both of the diabetic dogs.

The weight-conditions in all 4 dogs is graphically represented in Fig. 28, 29, 30 and 31.

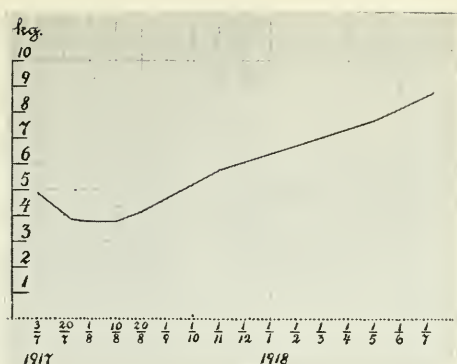


Fig. 31. Weight-curve. Dog III.

#### 4. Hyperglycemia.

In the experiments regarding blood-sugar in these diabetic animals in the course of a long period, during which the dogs were fed exclusively on meat and fat, it was observed that the percentage of blood-sugar might vary considerably from day to day, in spite of the fact that the dogs got the same diet and the glucosuria did not change. The blood-tests were then made sometimes before and sometimes after feeding. In fasting animals the amount of blood-sugar was from 0.15 % to 0.20 %, after a meal it was from 0.20 % to 0.30 %.

Blood-sugar tests made on human diabetics by JACOBSEN [(39) p. 140] have not shown any increase in the percentage of blood-sugar after a protein-fat diet. In the blood-sugar tests made on these diabetic dogs it was proved that an increase took place after feeding with protein-fat (Tables 69 and 70):

Table 69.

Dog I.

Test 7<sub>10</sub>.

Amount of blood-sugar when fasting	0.15 %
" " " 1 h. after 200 g. horsebeef + 200 g. fat	0.25 %
" " " 2 h. " 200 g. " + 200 g. " "	0.25 %
" " " 3 h. " 200 g. " + 200 g. " "	0.23 %
" " " 4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> h. " 200 g. " + 200 g. " "	0.22 %

Table 70.

*Dog IV.*Test <sup>28</sup> 10.

Amount of blood-sugar when fasting	0.15 %
„ „ 1 h. after 200 g. horsebeef + 120 g. fat	0.24 %
„ „ 3 h. 200 g. „ + 120 g. „	0.23 %
„ „ 4½ h. 200 g. „ + 120 g. „	0.20 %

As the increase in the blood-sugar comes so soon after feeding, and as the percentage of blood-sugar begins to sink while absorption is still proceeding, one should be inclined to suppose that there are perhaps other factors at work besides the mere absorption of the digested food. The conditions of digestion in these depancreatized dogs are, of course, widely different from the conditions in normal animals and in human diabetics. Since the pancreatic juice is lacking, the sour gastric juices will render the contents of the duodenum sour. An action of chemical nature on the liver, resulting from the absorption of the sour contents of the intestine with consequent increase in the concentration of hydrogen-ions in the blood of the portal vein, cannot be excluded. In order to find out whether the ventricle-secretion has any influence on the concentration of blood-sugar, the following experiment was made: The amount of blood-sugar was determined in a fasting dog. Afterwards the stomach-tube was introduced into the empty stomach in order to investigate the effect of mechanical irritation on the mucous membrane of the stomach. The amount of blood-sugar was then determined after  $\frac{1}{4}$  and  $\frac{1}{2}$  hour (Table 71):

Table 71.

*Dog I.*Test <sup>29</sup> 10.

Amount of blood-sugar when fasting	0.20 %
„ „ ¼ h. after introduction of stomach-tube	0.23 %
„ „ ½ h. „ „ „	0.25 %

Immediately after this period 300 cubic centrimetres of water were introduced by means of the stomach-tube, and the amount of blood-sugar was determined after the lapse of 5 minutes, half an hour and 1 hour (Table 72):

Table 72.

Amount of blood-sugar	5 minutes after	0.26 %
»	1 1/2 hour	0.26 %
»	1 hour	0.23 %

The concentration of blood-sugar shows a perceptible increase both after the mere introduction of the stomach-tube and in a still higher degree after the administration of water (Tables 71 and 72). The dog has in the last few months been fed daily by means of the stomach-tube. It is so accustomed to it that it sits quietly on the floor while the tube is being introduced, it does not resist and does not need to be held. It is altogether very phlegmatic, submits to every investigation and does not mind the prick in the ear. It seems therefore to be out of the question that the increase in the amount of blood-sugar can be due to affectional causes (BANG).

Immediately after the foregoing test 300 cubic centimetres of bouillon were administered:

Table 73.

Amount of blood-sugar	1 1/4 hour after	0.25 %
»	1 1/2 »	0.29 %
»	3 1/4 »	0.30 %
»	1 1/2 hours	0.28 %
»	3 3/4 »	0.26 %

There is a distinct increase already after 1 1/4 hour from 0.23 % to 0.25 %, and after 3 1/4 hour the concentration of blood-sugar has risen right up to 0.30 % (Table 73). In this test the influence of protein, poly-peptides and amino-acids present in the bouillon cannot be ignored. Moreover, the bouillon contains reducent elements (creatinin, purines), which are absorbed and possibly can increase the reducent capacity of the blood.

In order to find out whether the reducent substances contained in the bouillon could bring about this result of the blood-sugar tests, the effect of bouillon on normal dogs was investigated:

Table 74.

*Dog VI.*

Foxterrier, male, full-grown.  
Test <sup>31</sup> 10.





tomy diminish the effects of total pancreatectomy. In such an operation the removal of the gastric juice from the intestine is of course the most essential change from the usually prevailing conditions. In 3 dogs, in which the pylorus was ligated simultaneously with the total pancreatectomy, no glucosuria appeared in the course of the first 24 hours, and in the case of 5 dogs, on which gastrectomy had first been performed, there occurred no or only slight glucosuria after the removal of the pancreas.

MURLIN & SWEET's observations seem capable of providing an explanation of my observation. The increase in the percentage of blood-sugar after a meal free from carbo-hydrates, after bouillon and even after water, is due perhaps to the fact that absorption of hydrochloric acid in the intestine becomes possible owing to the absence of the neutralising pancreatic juice. Thereby the concentration of hydrogen-ions is augmented in the blood of the portal vein, which in its flow through the liver might be supposed to affect the glycogen in the liver with the result that hyperglycemia occurs. That water has a directly stimulating influence on the secretion of gastric juice has been demonstrated by BERGEIM, REHFUSS and HAWK (44). On the other hand, a mechanical irritation will not occasion any secretion of gastric juice. The effect of the stomach-tube on the empty stomach must therefore probably be due to psychical secretion. The dog was hungry; it received every day fat-emulsion through the stomach-tube and immediately thereafter meat. The introduction of the stomach-tube has possibly aroused in the animal anticipations of the approaching meal of meat, and thereby the psychical secretion has been started. The probability of this explanation is strengthened by the fact that immediately after the removal of the stomach-tube the dog at once sprang towards the dish containing meat.

The tests seem to give an insight into the mechanism of the occurrence of hyperglycemia and glucosuria in depancreatized dogs. The external pancreatic secretion is not without significance in so far as it is capable of neutralising the gastric juice. But the complete absence of pancreatic juice is not, however, tantamount to the dog's getting hyperglycemia, cf. the depancreatized but non-diabetic dog III. As long as the internal function is in order, the absence of the external secretion will be of less importance. Provided this view of the matter is correct, it seems that we may draw the conclusion

that one of the properties of the internal pancreatic secretion must be the power of reducing the concentration of hydrogenions, in other words, it has the character of an alkali. MURLIN & SWEET draw the same conclusion from their experiments. On the basis of the tests that have been described in this work, we shall not, however, attempt to give any more exact characterisation of the *chemical* properties of the internal pancreatic secretion. Later on, under the general considerations we shall try to give an explanation of the mechanism of the occurrence of hyperglycemia and glucosuria.

### 5. Acidosis.

In both of the diabetic dogs there appeared in the course of the disease acidosis, characterised by increase in the amount of the ammonia-figure [Percentage ammonia of total nitrogen, HASSELBALCH (45)], sinistral rotation of the fermented urine and positive aceton and acetic-acid reaction in the urine. In one of the dogs, which was operated on when a puppy, the acidosis occurred shortly after the appearance of the glucosuria. The condition may best be described as a severe diabetes already from a short time after the glucosuria was manifest. The dog had the whole time until the glucosuria appeared and for some time after lived on a diet rich in carbo-hydrates. Simultaneously with the appearance of the glucosuria there began a rapid emaciation, from 16 kg. to 12 kg. in the course of a month. Some days after its being put on a diabetic diet (horseflesh and fat) LIEBEN'S & GERHARDT'S reactions were positive, and the urine had sinistral rotation after fermentation, which had not been the case before, and the amount of ammonia began to rise. During the further course of the illness the acidosis increased. An ammonia-figure of over 30 was observed (Oct. 4th), whereas the ammonia-figure in a dog without acidosis is from 3 to 5. The fermented urine showed increased sinistral rotation, and the odour of aceton distinctly increased, ferric-chloride produced a dark burgundy-colour, at times almost black (indicated in the protocols by ++). On the days, when the highest ammonia-figure was noted, about 2 g. aceton (total-aceton) were excreted.  $P_H$  lay at that time, as for the rest during the whole course of the disease, between 6 and 7. Greater acidity in the urine than  $P_H=5.40$  has not been observed.

Just as in the case of dog IV, the acidosis distinctly diminished on feeding with small quantities of dried hypophysis. Both dogs had lipæmia (opaque serum).

Thus, whilst in the case of the first dog operated on acidosis was present during the whole course of the diabetes, lasting 8 months, in the second dog, operated on when full-grown, no sign of acidosis could be observed in the first 3 or 4 months after the glucosuria appeared. In this latter dog there was a loss of fully 1 kg. in weight just after the operation. But after that the equilibrium of nutrition maintained itself for nearly 4 months. At the same time that signs of acidosis appeared, the weight began to decrease. According as the emaciation proceeded, the ketonuria and the ammonia-figure increased. The dog was given the same number of calories as before (taking into account the glucosuria); the absorption was no worse than before. And yet it lost flesh. Also in the case of dog I there was rapid emaciation simultaneously with the appearance of acidosis. This circumstance suggests the question whether the acidosis was the result of mal-nutrition, which again might itself be due to augmented metabolism. Or whether the augmented metabolism was the consequence of the acidosis [BENEDICT & JOSLIN (62)]. These questions will be discussed later on in the chapter on the total metabolism.

Some authors have maintained that pancreatic diabetes in dogs is not accompanied by acidosis. BRUGSCH [(47) p. 339] and BRUGSCH & BAMBERG (48) find that there is a fundamental difference between pancreatic diabetes in dogs and diabetes mellitus in man, since they never met with pronounced acidosis in dogs. MINKOWSKI, however, observed acetonuria in some of his diabetic dogs, and both of SANDMEYER's dogs had some days a slight acidosis with acetonuria. Subsequently, acidosis in connection with pancreatic diabetes has been described by ALLARD (49) and by ALLEN (22), (72). ALLARD is the only author that mentions dogs dying in coma. As a rule, these dogs die in a cachectic state without any coma being observed. Neither did any of our dogs get coma. On one single occasion there was observed in one of the dogs respiration of KUSSMAUL's type.

This difference in the manner of death in pancreatic-diabetic dogs and in human diabetics, which has thus been established as a rule, seems to be capable of contributing to the solution

of the question whether the symptoms of the coma are due to the acidity of the ketones or to the chemical action of these substances on the brain or to both factors together. In these dogs there were no symptoms of acid-poisoning. On the other hand, there was considerable ketonuria in proportion to the size of the dogs. Since, as has been stated, coma did not occur, it may be assumed that it is the acidity that is the most essential cause of the symptoms of coma, unless indeed the canine brain reacts in the presence of the ketones in a different manner than the human brain. It is, however, possible that the difference is due to a peculiarity in the nature of the canine brain. It is a well-known fact that dogs stand large doses of morphia, and that much larger doses are required to produce narcosis with morphia in a dog than in a human being. Something similar may be the case with respect to the ketones.

#### 6. Albuminuria.

Albuminuria is of quite frequent occurrence amongst diabetics. In both of the diabetic dogs albuminuria appeared in the course of the disease. In dog I about 2 months, in dog IV about 6 months after the glucosuria arose. The albuminuria was at first very slight, only a trace, but it afterwards increased in intensity. In both dogs it appeared after the ketonuria had lasted for some time, and it gradually became greater according as the acidosis increased. During the tests with hypophysis-feeding the albuminuria declined until there was only a trace. At the same time the diuresis, glucosuria and ketonuria diminished. Whether a single one of these factors or several combined was the cause of the injury to the renal epithelium, which is the fundamental cause of the albuminuria, cannot be decided.

#### 7. Cataract.

Artificial cataract in animals induced by injection of sugar and various salts has been described by several authors. In a frog cataract has been induced by WEIR MITCHELL (50) by injection of a solution of sugar into the dorsal lymphatic pouch. If the frog was placed in a sufficient quantity of water the



cataract failed to appear. DEUTSCHMANN (51) and HEUBEL (52) have attained positive results on a number of animals with the aid of sugar and various salts. (Injection in the camera ant. or by placing the lens after removal in concentrated solutions.) More recent investigators, however, are not inclined to regard as genuine cataract these artificially produced obscurations of the lens. Thus, PINELES (53) is of the opinion, that the cause of the diabetic cataract, as well as of tetanic and senile cataract, lies in the special metabolic changes arising from the endocrine glands.

In experimental pancreatic diabetes cataract does not seem hitherto to have been observed. In both of our dogs cataract occurred. As it is therefore probably the first time that this affection of the eye is recorded in pancreatic-diabetic dogs, and as it is very interesting from a comparative pathological point of view, those extracts from the journal that concern cataract are set down here.

### *Dog I.*

15/11 1917.

In the course of the past month the dog's sight has begun to be defective. First it was noticed, that the dog did not, as before, snatch with certainly at a piece of meat held before it, but searched for it with the muzzle. About 2 weeks ago there was observed an obscuration of the lens in the left eye, and last week also in the right eye. An ophthalmological examination was to-day kindly made by Dr. AKSEL UCHERMANN, Assistant in the Eye Department of the State Hospital, who describes the result as follows:

*O. u.* The environs of the eyes normal. Nothing to remark about mobility, eye-lids and cilia. Conjunctivae palpebrae & bulbi pale. Corneae smooth, reflectant, transparent.

*O. d.* Camera anterior: Shallow in centre, but in the periphery of same depth as in left eye. Contents clear.

Iris: Distinct markings, lustre good.

Pupil: 5.5 mm. round. Good reaction both for light and for convergence. In the pupillary field, completely filling it, there is seen lying right up to the edge of pupil a greyish obscuration, faintly shimmering like mother-of-pearl, which presents a sector-formed structure. Downwards and inwards two very small stripes of a somewhat duller grey (cataracta incipiens). With penetrating light a faint light-

red reflection is obtained on looking straight forward, on looking in other directions a faint greenish-blue reflection. There are seen, besides, dark striped obscurations without definite arrangement.

Back of eye cannot be seen.

Projection good in all directions.

*O. s.* Camera anterior: just a little shallower in the centre than on the periphery. Contents clear.

Iris: Distinct markings, lustre good.

Pupil: 5.5 mm.-round. Good reaction both for light and for convergence. In the pupillary field, completely filling same, there is seen an even, homogeneous obscuration, lying right up to the edge of pupil. With a penetrating light there is seen upwards and inwards in a small aperture a faint light-reddish reflection. Otherwise only grey reflection (*matura*).

Projection: Good in all directions.

Tension o. u. Soft on palpation with finger.

The cataract in the right eye increased. A month later it was completely blind, although sensitive to light. During the three months it still lived, the dog got conjunctivitis, and it seemed that the sensitiveness to light also decreased.

#### *Dog No. IV.*

$\frac{7}{5}$  1918.

During the last few weeks there has been observed an increasing obscuration of the right pupil. Ophthalmological examination to-day (Dr. A. UCHERMANN) gave the following result:

*O. u.* Conj. palp. & bulbi pale.

Corneae: Even, reflectant, transparent.

Camera anterior: Of considerably less depth on the right side than on the left. Contents clear.

Iris: Distinct markings.

*O. d.* Pupil about 7 or 8 mm. round. Good reaction. In the pupillary field, completely filling same, there is seen a greyish-white, shapeless obscuration, shimmering like mother-of-pearl, close behind the edge of pupil, so that the iris casts no shadow. Good reflection with penetrating light. The back of the eye is not seen.

Visus: Good sensibility to light.

Field of vision: Looks after the light in all directions.

Tension: Soft on palpation with finger.

*O. s.* Pupil: 7 or 8 mm. round, black. Good reaction. With penetrating light good, greenish reflection. Inwards in the pupillary field about 3 or 4 mm. from the edge of the pupil there is seen a



dark, striped obscuration, 0.5 cm. broad, lying in the posterior cortex of the lens.

The back of the eye is clearly seen, both papillae and blood-vessels.

Visus: Good sensibility to light.

Field of vision: Looks after the light in all directions.

Tension: Soft on palpation with finger.

In the course of a week there was complete obscuration also of the left lens. The dog was afterwards completely blind, but with good sensibility to light.

In the case of the first dog the cataract was a symptom that appeared rather early, as it occurred only a couple of months after the glucosuria was manifest. The second dog, on the other hand, was diabetic for a whole year before it got cataract. Only a very short time elapsed from the first slight obscuration of the lens, until the cataract was ripe. Both animals were young, about 2 years old when they died.

## Metabolism.

### 1. The total metabolism.

The object of investigations regarding the total metabolism in diabetes has been to solve the following two main problems in diabetic research:

1. Are the total metabolism and the transformation of energy in diabetes increased, diminished or normal?

2. Is the production of sugar in diabetes augmented, or is the consumption of sugar reduced, or is there at the same time both an increased production and a diminished consumption?

The first question has been investigated in human diabetics by PETTENKOFER and VOIT (54), who found that in diabetes the consumption of oxygen was diminished; by WEINTRAUD & LAVES (55), who observed a diminished metabolism in severe cases; by LEO (56), STÜVE (57), NEHRING & SCHMOLL (58), MAGNUS-LEVY (59) and MOHR (60), all of whom found an increased metabolism among grave diabetics. In two extensive investigations carried out in 1910 and 1912 BENEDICT and JOSLIN (61) (62), have found an increase in the total metabolism of from 15 to 20%. They arrive at this result after examination of the pulse frequency, the consumption of oxygen and the production

of heat, which on an average were 15 to 20% higher in individuals with grave diabetes than in normal individuals of the same size and weight. The excretion of carbonic acid, on the other hand, was increased by only 6%, which they explain as being the result of the protein-fat diet. LEIMDÖRFFER (63) confirms BENEDICT and JOSLIN's observations as to the greater consumption of oxygen, but finds, on the other hand in contrast to them, that the excretion of carbonic acid is not increased. ROLLY (64) and GRAFE & WOLF (65) have results coinciding with those of BENEDICT and JOSLIN. In contrast to these authors ALLEN and DU BOIS (67) found either none at all or else only a slight increase of the total metabolism in diabetics, and in hunger even a 20% decrease. They admit, however, the possibility of an increased metabolism also, as they regard the level of the total metabolism as being the resultant of a number of forces that may sometimes augment and sometimes diminish the metabolism.

In pancreatic-diabetic dogs the total metabolism was first investigated by WEINTRAUD & LAVES (128). They found no difference in the consumption of oxygen before and after extirpation of the pancreas. KAUFMANN (80) arrived at the same result. FALTA, GROTE & STAEHELIN (66), and MOHR (60) observed an increased metabolism. In an investigation in 1915 MOORHOUSE, PATTERSON and STEPHENSON (68) observed an increase of 15 to 20% in the total metabolism in dogs with total pancreatic diabetes. BENEDICT and JOSLIN, as well as MOORHOUSE, PATTERSON and STEPHENSON, have found that the increase in the total metabolism coincides with an acidotic condition.

It seems to appear with fairly great certainty from the more recent investigations here mentioned that in grave diabetes there can really be found an increased metabolism. Provided we are willing to attach to observations regarding pulse-frequency, absorption of oxygen, production of heat etc. the same importance in diabetics as in normal individuals, we are forced to accept the conclusions that the authors mentioned draw from their experiments. It is, however, not certain whether such verifications can be assigned the same significance in diabetics as in normal subjects.

As regards the consumption of oxygen, it is in normal individuals the best indicator of the intensity of the metabolism. In diabetics, on the other hand, who through the urine lose

large quantities of oxygen in the form of glucose and ketones, there must of course be absorbed correspondingly greater quantities of oxygen through respiration, in order that the combustion may proceed without decrease of the caloric effect. It is therefore a priori probable that diabetics with negative balance in carbo-hydrates will prove to have a greater absorption of oxygen than normal individuals. If we shall take the consumption of oxygen in diabetics as indicator of an increased metabolism, we must calculate in such a way, that the quantity of oxygen that is lost in the urine in the form of glucose and ketones is deducted from the absorption of oxygen recorded by the respiration apparatus. This BENEDICT and JOSLIN have omitted to do. If we study some of their tables concerning the loss of oxygen in the form of glucose and  $\beta$ -oxybutyric-acid in the cases where there is a negative carbo-hydrate balance, we find that, for example, in case K, Tables 13 and 14, Aug. 2—3, (p. 24 and 25, Publ. No. 176) there is a loss of 14.5% of the quantity of oxygen absorbed, case N, Tables 21 and 28, Dec. 10—11, (p. 31 and 35) has a loss in the form of glucose and  $\beta$ -oxybutyric-acid of 23% of the quantity of oxygen absorbed, case P, Tables 40 and 41, Sept. 25—26, (p. 42 and 43) has a loss of 6.3%, and case X, Tables 99 and 100, Febr. 28—Mar. 1, (p. 79 and 80) has a loss of 15%. The oxygen-absorption is here calculated per 24 hours. In spite of this loss it must, however, be admitted that the consumption of oxygen in these diabetics is greater than in normal individuals, but it is not so large as stated by BENEDICT and JOSLIN, since these latter have not taken into account the point here mentioned. Neither do MOORHOUSE, PATTERSON and STEPHENSON make any deduction for the glucosuria in their calculations of the consumption of oxygen.

Regarding heat-production in diabetes FALTA (71) has recently given an exhaustive review of earlier works on this subject. FALTA's work develops into a searching criticism of BENEDICT and JOSLIN's investigations and results. FALTA, who in the beginning took part in BENEDICT and JOSLIN's investigations, finds that these are not satisfactory with respect to the biological arrangement of the tests. FALTA finds in the work mentioned no proof of increased heat production in diabetes and is himself of the opinion, that such an increase is not in general to be observed.

While FALTA therefore does not think that an increase of the total metabolism in diabetes mellitus among human beings has been proved to exist, yet he believes, relying on the previously mentioned investigations of FALTA, GROTE and STAEHELIN (66), MOHR (60), as well as on investigations by EPPINGER, FALTA and RUDINGER (157) and by MURLIN and KRAMER (73), that it may with certainty be assumed »that in the pancreatic-diabetic dog not only the metabolism of protein but also the heat-production is considerably increased, and that this increase in the heat-production only in a minor degree is due to the augmented metabolism of protein.«

How far there really exists such a difference in the metabolism of a human diabetic and of a pancreatic-diabetic dog must be left an open question. As regards the pancreatic-diabetic dog it seems to be agreed that the metabolism is increased, even though, as already stated in this chapter, objections may be brought against the application of the observations to such an extent as has been done.

In the case of our diabetic dogs a number of observations have been made, which shall be recorded here when speaking of the total metabolism. In both dogs emaciation made its appearance at the same time as acidosis and ketonuria. The glucosuria could no longer be banished by reducing the supply of protein, nor after two fasting-days. This coincidence of emaciation with acidosis, in spite of the fact that the dogs did not get a smaller number of calories in their food, and that the absorption was unexceptionable, and the loss of calories in the form of glucose was not great enough to explain the emaciation, seems to support the assumption of BENEDICT and JOSLIN (62) that the acidosis is the cause of the increased metabolism. It is, however, difficult in experiments, where as here the acidotic condition, hyperglycemia and the specific-dynamic action of protein make themselves felt simultaneously, to decide what is cause and what is effect. If both protein-fat, ketones and glucose are simultaneously »specific-dynamically active«, the rapid emaciation is explainable. CSERNA and KELEMEN (74) have shown that urea, sodium-chloride and glucose on intravenous injection into everted animals increase the gaseous metabolism, both the consumption of oxygen and the excretion of carbonic acid. In agreement with TANGL [(75) p. 26] they suppose that these substances act upon the cells



in such a way that the metabolism and transformation of energy in the protoplasm are increased. There is no reason to suppose that the diabetic hyperglycemia has not the same effect on the protoplasm as an intravenous injection of glucose. The increased metabolism in grave diabetes might then be due to the specific-dynamic action of the hyperglycemia, ketonemia, protein and fat. The expression »increased metabolism« embraces then both the exothermal chemical processes and the more intense protoplasmic processes, which together bring about an increased production of heat. The pathogenesis of this increased metabolism might then be imagined as follows: Increasing hyperglycemia. As a result of defective assimilation of carbo-hydrates in the liver formation of ketones, the effect of which is added to the metabolism-increasing effect of the hyperglycemia. To the effects of the hyperglycemia and ketonemia there is now added the specific-dynamic action of the strict diabetes-diet that has been instituted. The metabolism is thereby augmented yet a little more. A vicious circle is established. The increased metabolism demands a larger supply of calories, which is given mainly in the form of protein-fat, and this again brings about a continuance of the increased metabolism, both by its own specific action and by upholding the hyperglycemia and ketonemia.

The conclusions that it has been attempted to draw from the *respiratory quotient* with regard to the other main problem in diabetes-research, namely: *whether the sugar is burned up or not*, have not been able to solve the question, and it is hardly likely either that the point can be cleared up in this manner. As v. NOORDEN [(42) p. 237] strongly maintains, and his statement cannot be contradicted, the respiratory quotient will be governed by the original nature of the material for the eventual combustion. If, for example, fat is the sugar-forming material, and the sugar formed from the fat is burned, the respiratory quotient will be 0.7 and not 1. Investigations regarding the respiratory quotient after injection of glucose in a case where hyperglycemia and glucosuria already exist have of course no significance. FALTA, GROTE and STAEHELIN (66) found no increase in the respiratory quotient after administration of large quantities of glucose to a pancreatic-diabetic dog. VERZAR (76) finds the increase in the respiratory quotient after intravenous injection of glucose greater in proportion, as the

hyperglycemia is less. With severe hyperglycemia he finds no increase. This fact reminds one of the old simile of the vessel that runs over when it is full. When the vessel is full to the brim further additions will, of course, be without effect. Where the limit lies, however, we do not yet know. But VERZAR interprets his observations in another manner. He observes an increase in the respiratory quotient with a hyperglycemia of 0.21 % and 0.27 %, but not with hyperglycemia of 0.33 % and 0.35 %, and he concludes from this that the hyperglycemia cannot be of any significance, "as this in the first cases is hardly greater than in the last". This, however, is scarcely correct, there is surely a considerable difference in these dimensions. As shown in the first chapter, the relationship between hyperglycemia and glucosuria is a delicately working mechanism. The degree of variation in hyperglycemia with respect to the issue: glucosuria or not glucosuria, was found to be not greater than from 0.01 to 0.02 %. Something similar may possibly be the case with respect to consumption and non-consumption, and the limit lies perhaps just between 0.27 % and 0.35 %. At this limit, then, the vessel would be full, and all further additions would flow away without effect. VERZAR is right in his conclusion that sugar injected in the later stages of pancreatic diabetes does not burn. In his experiments together with KRAUSS (77) VERZAR has found that the isolated intestine of a pancreatic-diabetic dog *consumes* sugar. He concludes from all his experiments that the pancreatic-diabetic animal in some way or other consumes sugar, but that this consumption is not any combustion. Yet it is in my opinion assuming too much, when VERZAR, as the result of his demonstration of the fact that *intravenously injected* sugar does not burn, draws the conclusion that there is no combustion of sugar at all in pancreatic diabetes.

In a new work in 1918 BERNSTEIN and FALTA (76) have attempted by investigation of the gaseous exchange to prove that in diabetes the consumption of sugar is reduced or suspended. Blood-sugar tests were not carried out, still the same objections can be raised regarding this work as against the previously mentioned work of VERZAR, as well as against all others who attempt to solve this problem by determining the respiratory quotient. BERNSTEIN and FALTA have dealt exhaustively with the literature concerning this point and it therefore



seems superfluous to speak of it again in this place. Quite recently FORSCHBACH and SCHÄFFER (129) on tetanisation of the diabetic muscle with normal circulation have failed to demonstrate any reduction of the total quantity of carbo-hydrates. From the experiments recorded, which, moreover, are not yet completed, it is not possible to draw any certain conclusions.

The question of consumption or non-consumption of sugar in diabetes must therefore be regarded as a problem not yet solved. My previously mentioned experiments regarding hyperglycemia when feeding with different substances seem to point in the direction of over-production.

## 2. The Quotient D/N.

That in diabetes mellitus there is a proportionality between protein metabolism and sugar-excretion v. MEHRING (79) has been the first to point out. MINKOWSKI (loc. cit.) has more closely investigated this proportionality in his pancreatic-diabetic dogs. In dogs with total pancreatic diabetes, which were fed exclusively with meat, he found that the ratio between glucose-excretion and nitrogen-excretion in the urine, the quotient D/N, lay between 2.62 and 3.05. The average value for all the dogs and all the tests was 2.8 (loc. cit. p. 97). The ratio was independent of the quantities of protein administered.

This constant ratio established by MINKOWSKI between sugar and nitrogen-excretion in total pancreatic diabetes has been confirmed by the following investigators: KAUFMANN (80), LÜTHJE (81), who found, moreover, that fat and fat-acids did not cause any increase of the quotient, by MOHR (82) (the quotient not calculated), who also made the observation that the excretion of glucose and the quotient may decline after administration of fat. (130), ALMAGIA & EMBDEN (83), FALTA, GROTE and STAEHELIN (loc. cit.), who, however, found somewhat higher values for the quotient D/N than MINKOWSKI, FALTA and WHITNEY (84) and GIGON (85).

After partial extirpation of the pancreas the quotient D/N is lower than after total extirpation. SANDMEYER (loc. cit.) found it on the average to be 2.0, and PFLÜGER (86) found 2.15.

In phloridzin-poisoned dogs LUSK and his collaborators and

later a number of other investigators [Literature in LUSK (87)] have found the quotient  $D/N$  to be 3.65. MANDEL and LUSK (88) have found the same ratio also in diabetes mellitus among human beings on a meat-fat diet exclusively, and in pancreatic-diabetic dogs after extirpation of 3 gl. parathyreoideae EPPINGER, RUDINGER and FALTA (loc. cit, I p. 14) found the ratio  $D/N$  to be equal to 3.54.

These determinations of the quotient  $D/N$  in pancreatic diabetes can be supplemented by the determinations that have been made in the present work. Altogether 179 determinations have been made (see protocols). In the case of dog I altogether 64. Of these 43 were »pure« tests, i. e., after a diet consisting exclusively of meat or meat-fat, continuous during several weeks without administration of carbo-hydrates etc. The average value for  $D/N$  in these 43 »pure« tests was 3.00. In the case of dog IV there were made 115 determinations of  $D/N$ . In 13 »pure« continuous tests, during which the dog received daily only 1000 g. lean horsebeef, the average value for the quotient  $D/N$  was 3.10. The daily variations in this period were slight. The highest observed values for  $D/N$  in all tests were 4.21 in dog IV and 4.53 in dog I. After a diet consisting of 500 g. horsebeef and 1110 ccm. water dog IV excreted 66.42 g. glucose and 15.75 N.  $D/N$  equal to 4.21. After 1200 g. horsebeef and 1710 ccm. water dog I excreted 67.15 g. glucose and 14.82 g. N.  $D/N$  equal to 4.53. Otherwise, the same observation was made as had been already made by MINKOWSKI, namely: that with decreasing supplies of protein and in hunger the quotient  $D/N$  also decreases. MINKOWSKI's figure, 2.8, was verified in dogs fed with quantities of meat lying between 300 and 1000 g.

In both of our dogs there was therefore found a slightly higher quotient  $D/N$  than in MINKOWSKI's dogs with total pancreatic-diabetes. FALTA, GROTE and STAEHELIN have, as already mentioned (loc. cit.), found a somewhat higher  $D/N$  than MINKOWSKI in dogs with total pancreatic-diabetes, namely: 3.27.

The fact that our dogs after partial extirpation of the pancreas had a higher quotient  $D/N$  than MINKOWSKI found in his dogs after total extirpation, is interesting. Perhaps the explanation is to be sought for in the circumstance that our dogs had not received meat for a long time, but during their whole life, until the glucosuria appeared, had lived exclusively

on bread and milk, that is to say: essentially on carbo-hydrates. Perhaps their metabolism by this mode of life has been changed in such a way that the formation of sugar from protein took place in a different manner than in the case of the meat-eating dogs.

Determination of the quotient D/N is otherwise of importance for the solution of the following two problems:

1. The maximum formation of sugar from protein.
2. Whether formation of sugar from fat takes place.

The theoretical highest possible value for D/N can, according to PFLÜGER and JUNKERSDORF [(89) p. 226] and LICHTWITZ [(119) p. 125] be calculated in the following way:

100 g. meat-protein contains 16 % N and 51.8 % C.

As basis for the calculation it is presumed that all N is excreted in the form of urea.

16 g. N corresponds to 34.3 g. urea with 6.8 g. C.

For sugar-formation there should then remain 51.8 minus 6.8 equal 45 g. C, that is to say, from 100 g. protein there can at the most be formed 112 g. glucose. D/N should then be equal to 112/16 equal to 7.00.

The calculation is not quite accurate, since no account is taken of the fact that some nitrogen leaves the organism in the form of ammonia. This error in the calculation, however, is to a certain degree compensated for by the increased excretion of carbon in the form of creatinin and purines, so that the increase in the quotient that would have to be made if the ammonia-excretion were also taken into account disappears again when the excretion of creatinin and purines is included. We may therefore without substantial error reckon the N-excretion as urea. If we now take the carbon and nitrogen contained in the meat-protein as basis for calculation the maximum value of D/N will be equal to 7.00. This maximum D/N quotient in sugar-formation from protein is of importance, when we shall try to answer the question as to whether fat is a sugar-former, since it can hardly be denied that one of the things required in order to prove that sugar is formed from fat ought to be the fact that the quotient D/N is higher than 7.00.

RUBNER [Gesetze (69) p. 383] calculates the maximum sugar-formation from protein in a different manner. He has found, that 1 g. N in protein only represents 18.6 calories utilisation-

value, since 27.2 % of the energy-contents consists of heat-processes without energetic action. If it is now assumed that these 18.6 calories proceed exclusively from the glucose formed, then to 1 g. N there will correspond  $18.6/3.74$  or 4.97 g. glucose. The maximum value for D/N after this method of calculation will thus be 4.97.

Meanwhile, it is generally supposed that the protein decomposes only a certain part of the nitrogen-free remainder in the form of sugar, [GIGON (85), LANDERGREN (90) p. 70, RUBNER (loc. cit.)]. The decrease in D/N which takes place with a scanty supply of protein and in hunger (and which was observed in my experiments) seems capable of being construed in this manner. RUBNER suggests (loc. cit. p. 393) that this remainder is possibly glucuron-acid, since LOEWI (91) has found that in phloridzin-diabetes, when camphor is administered, there takes place a excretion of considerable quantities of campho-glucuron-acid, without there being any decrease in the excretion of glucose. For 1 g. N there comes 1 g. glucuron acid (RUBNER Gesetze p. 393, foot-note). The nitrogen-free decomposition-products of protein in a phloridzin-diabetic dog should thus be 3.75 g. glucose + 1 g. glucuron-acid for 1 g. N, together 4.75, which approaches very nearly the figure 4.97 calculated by RUBNER.

Apart from the question of the maximum sugar-formation from protein and from the question of sugar-formation from fat, it seems as if the determination of the quotient D/N can also be of importance in deciding the question whether sugar is consumed or not consumed in diabetes. A considerable decrease in the quotient D/N on diminished supply of protein or in hunger, where it previously has been a constant dimension during administration of large quantities of protein, most naturally seems to indicate that a constant consumption of sugar is always taking place. When the supply of protein is small, and the production of sugar does not exceed the requirements, the urine is free from sugar. If the sugar-production exceeds the requirements the excess is eliminated. As the nitrogen excreted should thus represent both consumed and excreted sugar, the quotient D/N will be small in the neighbourhood of the limit of consumption, but will rise rapidly with increasing supply of protein, until the ratio becomes constant,



after which a further increase in the supply of protein should not produce any change.

According to the view which is here set forth, and which is based on the assumption that consumption of sugar takes place in diabetes, determination of the quotient D/N should have no application in investigations regarding the maximum sugar-formation from protein. As regards the question of sugar-formation from fat it seems that we may admit the existence of such formation, when D/N in the course of a not too short period exceeds the theoretically greatest possible value, and when at the same time it has been established by blood-sugar tests that there has not been any retention of sugar with subsequent profuse excretion, and that there is no retention of nitrogen either. Such results, however, have not hitherto been forthcoming.

### 3. Glucosuria after administration of various proteins.

The question whether the various proteins have different sugar-forming properties is of interest both from a theoretical and practical point of view. Earlier investigators of this question have carried out their investigations either upon patients suffering from diabetes mellitus, as was done by LÜTHJE (92), FALTA (93), FALTA and GIGON (94), MOHR (95), THERMANN (96), SCHUMANN-LECLERQ (97) and JUSTMANN (98), or else upon phloridzin-diabetic dogs, as was done by REILLY, NOLAN and LUSK (99), HALSEY (100), BENDIX (101), RÖHMER (102) and JANNEY (103). On pancreatic-diabetic dogs by LEHMANN (104), BERGER (105) and GEORG MÜLLER (106).

All these authors with the exception of HALSEY and JANNEY have found that *caseine* is the nitrogenous substance that produces most sugar, while meat comes second in order and ovalbumen generally third. HALSEY puts ovalbumen and JANNEY both gelatine and ovalbumen before caseine.

Since the chronic pancreatic diabetes offers great advantages in metabolic experiments stretching over a long period as compared with human diabetics and phloridzin-diabetic animals, we have carried out such investigations also on our pancreatic-diabetic dogs.

Without going more closely than I have already done into the technics and results of the experiments made by the in-

vestigators named, I shall here describe the experiments that have been carried out on one of our dogs.

The proteins which were experimented with were caseine, ovalbumen and gelatine. During a separate period, interposed between caseine and ovalbumen, experiments were also made with horsebeef.

Before the beginning of the tests the dog (dog I) was brought into nitrogen-equilibrium, and on a diet consisting of 300 g. horsebeef and 70 g. emulsified fat there was excreted about 32 g. glucose and 10 g. N. The dog was slightly acidotic with an ammonia-excretion of from 0.7 to 0.9 g. GERHARDT's reaction slightly positive (light burgundy-colour).

#### a. Caseine.

The dog was fed once every day. It got 200 g. lean horsebeef, 22 g. caseine and 70 g. fat. The caseine was from KAHLBAUM, prepared after HAMMERSTEN's method. KJELDAHL analyses were made of the meat and caseine. The caseine was emulsified together with the fat in 600 cm.<sup>3</sup> water with the help of 2 cm.<sup>3</sup> 10 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and was administered by stomach-tube. The fat-caseine emulsion was given first, immediately afterwards it got the meat. The dog was allowed to drink water ad libitum. The experimental periods lasted three days, but for the caseine there was added an extra period of 2 days, the meat being by degrees completely replaced by caseine. The urine was collected in the course of 24 hours, and the excretion of sugar, nitrogen and ammonia was ascertained.

The result of the caseine tests is seen in Table 76.

Table 76.

Date	Sugar g.	N g.	D/N	NH <sub>3</sub>	Nutriments
13/8	31.51	10.23	3.08	0.746	12/8 200 g. horsebeef 70 g. fat } + 600 ccm. water 22 g. caseine } 860 ccm. water.
14/8	33.40	10.31	3.23	0.823	13/8 200 g. horsebeef 70 g. fat } + 600 ccm. water 22 g. caseine } 1,040 ccm. water.
15/8	32.47	10.30	3.15	0.723	14/8 200 g. horsebeef 70 g. fat } + 600 ccm. water 22 g. caseine } 990 ccm. water.



The total excretion of sugar for the whole period is 97.38 g. The excretion of nitrogen is 30.84 g. The quotient D/N on the average for the whole period equals 3.22.

In the following days all the meat was gradually replaced by caseine. On the first day there was given 100 g. horse-beef, 44 g. caseine and 70 g. fat; on the second day no meat, 66 g. caseine and 70 g. fat. The excretion of sugar and nitrogen is constant (Table 77).

Table 77.

Date	Sugar g.	N g.	D/N	NH <sub>3</sub>	Nutriments
16/8	32.76	10.98	2.98	0.829	15/8 100 g. horsebeef 44 g. caseine } + 600 ccm. water 70 g. fat } 1,050 ccm. water.
17/8	32.38	10.25	3.15	0.915	16/8 66 g. caseine } + 600 ccm. water 70 g. fat } 1,050 ccm. water.

## b. Meat.

During a three-day period there was given every day 300 g. lean horsebeef and 70 g. emulsified fat. The technics of the experiment were otherwise as in the preceding experiment with caseine. The results are seen in Table 78.

Table 78.

Date	Sugar g.	N g.	D/N	NH <sub>3</sub>	Nutriments
29/8	34.41	10.63	3.23	1.897	28/8 300 g. horsebeef 70 g. fat 1,170 ccm. water.
30/8	31.54	10.39	3.03	2.19	29/8 300 g. horsebeef 70 g. fat 1,100 ccm. water.
31/8	32.92	9.49	3.46	2.97	30/8 300 g. horsebeef 70 g. fat 1,015 ccm. water.

The sugar-excretion for the whole period is 98.87 g. and the nitrogen-secretion is 30.51 g. The average D/N for the whole period is 3.24.

## c. Ovalbumen.

Immediately following the foregoing tests an experiment was made with ovalbumen (MERCK). The technics were exactly the same as in the experiment with caseine. The dog gets every day 200 g. lean horsebeef, 22 g. ovalbumen and 70 g. emulsified fat (Table 79).

Table 79.

Date	Sugar g.	N g.	D/N	NH <sub>3</sub>	Nutrient
1/9	35.01	10.19	3.43	1.927	<sup>51</sup> / <sub>8</sub> 200 g. horsebeef 22 g. ovalbumen } + 600 ccm. water 70 g. fat 855 ccm. water.
2/9	37.92	11.26	3.36	2.042	<sup>1</sup> / <sub>9</sub> 200 g. horsebeef 22 g. ovalbumen } + 600 ccm. water 70 g. fat 1,200 ccm. water.
3/9	24.26	7.25	3.34	1.813	<sup>2</sup> / <sub>9</sub> 200 g. horsebeef 22 g. ovalbumen } + 600 ccm. water 70 g. fat 1,040 ccm. water.

The total excretion of sugar is 97.19 g., the nitrogen-excretion 28.70 g. The quotient D/N on the average for the whole period is 3.38.

## d. Gelatine.

Technics as before. The dog is given daily 200 g. horsebeef, 22 g. gelatine and 70 g. fat. The gelatine was administered in the form of powder together with the fat-emulsion by means of stomach-tube (Table 80).

Table 80.

Date	Sugar g.	N g.	D/N	NH <sub>3</sub>	Nutrient
6/9	35.32	9.75	3.62	2.031	5/9 200 g. horsebeef 22 g. gelatine } + 600 ccm. water 70 g. fat 1,420 ccm. water.
7/9	35.42	9.50	3.80	2.264	6/9 200 g. horsebeef 22 g. gelatine } + 600 ccm. water 70 g. fat 1,700 ccm. water.
8/9	36.24	11.30	3.20	2.411	7/9 200 g. horsebeef 22 g. gelatine } + 600 ccm. water 70 g. fat 1,660 ccm. water.

The excretion of sugar for the whole period is 106.98 g., nitrogen-secretion 30.35 g. Average quotient D/N 3.52.

The safest starting-point for the comparison of the sugar-forming capacity of these different proteins in these experiments is the quotient D/N.

The quotient D/N in the experiment with caseine	was 3.22.
„ „ „ „ „ „ „ meat	„ 3.24.
„ „ „ „ „ „ „ ovalbumen	„ 3.38.
„ „ „ „ „ „ „ gelatine	„ 3.52.

If we have regard only to the quotient D/N we must place gelatine highest and caseine lowest with respect to sugar-forming capacity. There is, however, another circumstance, which cannot be left out of consideration in judging the results of these experiments, namely, that in the course of the period the experiments extended over, about 1 month, the animal's condition became worse. The NH<sub>3</sub>-excretion has risen from 0.8 to over 2 g. daily, and the dog has decreased 1 kg. in weight, from 11.80 kg. to 10.80 kg. It cannot be left out of account that the increasing quotient D/N may be regarded as an indication of the aggravation of the animal's condition. Perhaps the same increase would have taken place, if the proteins had been tested in the reverse order, gelatine first and caseine last. The difference between the quotient D/N in the

first period, 3.22, and in the last period, 3.52, is moreover not so great that it alone, even if the animal's condition were not worse, could have been taken as deciding the question. All things considered, the results of the experiments seem rather to point to the conclusion that there is practically no difference in the sugar-forming capacity of the proteins investigated.

#### 4. Glucosuria after administration of fat.

While the question of sugar-formation from protein may be regarded as finally solved, the question of sugar-formation from fat still remains undecided.

It is true, the literature records many observations of a high D/N quotient, for example, by BERNSTEIN, BOLAFFIO and WESTENRIJK (107), who found an increase in D/N (up to 10.6) in a diabetic on administration of fat in hunger, and by EPPINGER, RUDINGER and FALTA (108), who found a temporary increase to 7 in the quotient D/N after a copious supply of fat (with pancreatine) in the case of a pancreatic-diabetic dog. On the other hand, MOHR (130) on administration of fat and fatty acids (soaps) has obtained a reduction of the sugar-excretion in pancreatic diabetes. SCHMID (109) likewise observed in phloridzinpoisoned dogs a diminished excretion of nitrogen and sugar on feeding with fat-acids. In human diabetics BONDI & RUDINGER (110) have observed a distinct diminution in the sugar-excretion after the addition of fat to the previous diet, and another of their diabetics, who was free from sugar when fed with copious quantities of fat and smaller quantities of carbo-hydrates, got glucosuria again on the supply of fat being diminished, but was once again free from sugar, when the supply of fat was increased.

In spite of the fact that these experiments do not point to any formation of sugar from fat, yet the majority of authors are agreed that such formation is theoretically possible and even probable.

That glycerine, quantitatively a less important component of fat, is a sugar-former has been proved by KÜLZ (111) in human diabetics, by CREMER [(112) p. 889] in a phloridzin-poisoned dog, and by LÜTHJE (113) in a pancreatic-diabetic dog.

As regards the fat-acids, no objection can be brought from a chemical point of view against the possibility of sugar-formation from fat, even if experiments seem to speak against such formation. It is, however, not very likely that metabolic experiments will be able to decide this question. For, as PFLÜGER [(114) p. 328] and likewise VON NOORDEN [(42) p. 19] strongly emphasise, the metabolism of fat is not, like the metabolism of protein, determined by the supply, but by the body's consumption of energy. If more fat than is needed is supplied, it will be deposited, and if the supply is equal to the requirements, it will burn and will not be visible in any form. It is, however, possible that in the process of combustion part of the fat passes into glucose and that there exist metabolic anomalies through which this glucose becomes visible in the urine. GEELMUYDEN, especially, (154), (155), (156), (163), has defended the theory of the transition of ketones into glucose, relying on experiments made on phloridzin-poisoned animals. This assumption will, if it turns out to be correct, be of far-reaching importance for the understanding of the diabetic metabolism.

The experiments that have been made upon our dogs in order to contribute a little to the solution of this problem have given results similar to those of MOHR, BONDI and RUDINGER. One of the dogs (dog I) had not become free from sugar after 2 days' fasting, but only became so on the subsequent copious administration of fat during 2 days in quantities considerably exceeding its caloric requirements. After another day of fasting it again got glucosuria. The dog had considerable acidosis with ketonuria. The technics of the experiment were as follows: The fat, the melting-point of which was  $25^{\circ}$  C., was emulsified by means of 5 ccm. 10 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  + 300 ccm. water. It was administered by the stomach-tube. Water ad libitum. The fat was well absorbed. No diarrhoea.

The excretion of nitrogen diminishes with the increased supply of fat and the acidosis decreases. On the second fat-day the dog is free from sugar, but during the following fasting day it again gets glucosuria (Table 81). It seems that the result of the experiment must be interpreted to indicate that fat diminishes the glucosuria by sparing protein.



Table 81.

Date	Sugar g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	Nutriments
18/9	15.10	4.03	1.403	17/9 Fasting day Only water, drank 1,000 ccm.
19/9	4.45	4.11	1.135	18/9 Fasting day Drank 1,106 ccm. water.
20/9	1.69	3.34	0.077	19/9 150 g. fat, emulsified, given by stomach-tube 1,160 ccm. water.
21/9	no sugar	2.42	0.798	20/9 200 g. fat, emulsified, given by stomach-tube 630 ccm. water.
22/9	trace	2.20	0.585	21/9 Fasting day 560 ccm. water.
23/9	1.71	3.59	0.761	22/9 100 g. horsebeef 120 g. fat 760 ccm. water.

The second dog (IV) had no acidosis and no acetonuria at the time the experiment was made. Technics as in the case of dog I.

Table 82.

Date	Sugar g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	Nutriments
9/9	8.99	4.78	0.419	8/9 100 g. horsebeef 100 g. fat 550 ccm. water.
13/9	12.43	4.00	0.271	12/9 100 g. horsebeef 100 g. fat 700 ccm. water.
14/9	no sugar	2.53	0.190	13/9 Fasting day Drank 400 ccm. water.
15/9	no sugar	2.46	0.195	14/9 150 g. fat, emulsified 590 ccm. water.
16/9	no sugar	2.51	0.220	15/9 150 g. fat, emulsified 900 ccm. water.
17/9	no sugar	3.11	0.426	16/9 110 g. fat, emulsified 1,110 ccm. water.
18/9	6.28	3.80	0.323	17/9 100 g. horsebeef 100 g. fat 550 ccm. water.
19/9	10.50	5.28	0.496	18/9 100 g. horsebeef 100 g. fat 1,110 ccm. water.



The dog easily becomes free from sugar after a day's fasting. On administration of emulsified fat in quantities that exceed its caloric requirements, and which are well absorbed, no glucosuria appears. On a meat-diet it gets glucosuria again (Table 82).

The experiments are interesting from a practical point of view, but they solve none of the theoretical problems.

### 5. Metabolism of protein in hunger.

The excretion of nitrogen in normal animals when fasting calculated per kg. of body-weight is generally somewhat greater in smaller than in larger animals. Reckoned in percentage of the total metabolism the metabolism of protein in fasting animals in a good state of nutrition stands in a fairly constant ratio to the total metabolism. E. VORR [(115) p. 188, Table 12] has in normal dogs calculated the following values for the N-excretion per kg. body-weight in the course of 24 hours:

Dog, weight 28.6 kg.	—	0.18 g. N.
»	»	18.7 » — 0.20 g. N.
»	»	7.2 » — 0.30 g. N.

FALTA, GROTE and STAEHELIN [loc. cit. (66) p. 214] have in normal dogs found the following corresponding values:

Dog, weight 23.7 kg.	—	N-excretion per kg. in 24 hours: 0.214 g.
»	»	22.0 » — » » » » » 0.202 g.

In a normal fasting human being E. VOIT (loc. cit.) has reckoned an excretion of 0.20 g. N. per kg. in 24 hours, and in their control-individuals BENEDICT and JOSLIN [(62) p. 103] have made the following determinations (here re-calculated per 24 hours): 0.16, 0.14, 0.11, 0.13, 0.20, 0.18, 0.21, 0.18, 0.17, 0.13, 0.20, 0.11, 0.14, 0.14, average 0.16 g. N. per kg. in 24 hours.

After total extirpation of the pancreas FALTA, GROTE & STAEHELIN (loc. cit. p. 214) have in 2 dogs with a D/N quotient of 3.27 and 3.30 observed an increase in the nitrogen-excretion in hunger that is respectively 3 times and 4½ times as great as in normal fasting animals, namely: from 0.214 g. N per kg. in 24 hours to 0.633 g., and from 0.202 g. N per kg. in 24 hours to 0.939 g. In one of MINKOWSKI's dogs (16) with a

D/N equal to 2.66 FALTA, GROTE and STAEHELIN calculate the N-excretion per kg. in 24 hours at 0.75 g. In KAUFMANN (90) they find the following values for the N-excretion per kg. in 24 hours in the case of totally depancreatized dogs:

D/N equal 3.11	—	N in 24 hours per kg. body-weight:	0.90 g.
»	2.88	»	0.75 g.
»	4.00	»	0.93 g.
»	2.93	»	0.97 g.

LÜTHJE (116) has (according to the same authors) in a dog with total pancreatic-diabetes and with a D/N of 2.7 found an N-excretion per kg. in 24 hours equal to 0.8. In ALMAGIA and EMBDEN (83) they calculate the N-excretion per kg. in 24 hours at 1 g. in a pancreatic-diabetic dog with a D/N of 2.83, and in 2 dogs, both of which had a D/N of 2.85, MOHR (82) has observed 1.1 g. N per kg. in 24 hours.

Whilst the metabolism of protein is thus considerably augmented in dogs with total pancreas-diabetes, this is, according to BENEDICT and JOSLIN [(62) p. 103], in a much less degree the case in human diabetics. In individuals with grave diabetes they have found the following values (re-calculated here per 24 hours) for N-excretion per kg.: 0.20, 0.22, 0.15, 0.29, 0.16, 0.28, 0.14, 0.27, 0.13, 0.21, 0.18, 0.10, 0.23, 0.23, average for all determinations: 0.21 g., while, as already mentioned, in normal individuals they found an average N-excretion per kg. in 24 hours amounting to 0.16 g. The increase is thus very small, and in this non-increase of the metabolism of protein in hunger amongst human diabetics, although the D/N quotient is greater than 3.00, FALTA (117), (71) perceives a very essential difference between diabetes mellitus and experimental pancreatic diabetes. It will be of interest to see how the metabolism of protein in hunger stands in the case of our partially depancreatized dogs, which, as already mentioned, had a high D/N quotient after a meat-diet.

### *Dog I.*

First fasting-day 24 hours — 48 hours after the last meal.  
D/N equal 3.74:

N-excretion per kg. in 24 hours: 0.42 g.

Second fasting-day 48 hours — 72 hours after the last meal. D/N equal 1.82:

N-excretion per kg. in 24 hours: 0.43 g.

Fasting-day 24 hours — 48 hours after the last meal, fed exclusively with fat for 2 days, trace of glucose in urine:

N-excretion per kg. in 24 hours: 0.24 g.

#### *Dog IV.*

The dog had for some time had a D/N of between 3 and 4 after feeding on meat and fat. The day before the fasting-day it had after 100 g. horse-flesh and 100 g. fat a D/N of 3.10.

Fasting-day 24 hours — 48 hours after the last meal. No glucosuria:

N-excretion per kg. in 24 hours: 0.24 g.

*Both dogs have therefore an increased nitrogen excretion in hunger (up to double the normal excretion), but it is far from reaching the same height as in totally depancreatized dogs, although the diabetic condition, judging by the D/N, is equally as grave as in the latter. And the value 0.24 g. N per kg. in 24 hours, which has been ascertained in both dogs, lies within the limits that have been established by BENEDICT & JOSLIN amongst human diabetics, and in this small increase in protein-metabolism in the case of these partially depancreatized dogs I am inclined to see a further point of similarity between the experimental chronic pancreatic-diabetes and diabetes mellitus. It seems not to be improbable that this similarity has come about through the diet, rich in carbohydrates and poor in meat, that the dogs have lived on all their life, and that perhaps, as already stated, a transformation of the metabolism has taken place.*

#### 6. The Metabolism of protein after administration of glucose.

After subcutaneous injection of glucose and saccharose into dogs and rabbits v. KÖSSA (118) has found an increase in the N-excretion. He also observed albuminuria and various other indications of the toxic effects of the sugar, such as muscular weakness and somnolence. SCOTT (162) has also after injection

of glucose in quantities of from 5 to 7 g. per kg. observed an increase in the N-excretion in dogs. UNDERHILL and CLOSSON (21) have been able to confirm SCOTT's observations. After subcutaneous injection of glucose both the N-excretion and the  $P_2O_5$ -excretion increase. In contrast to SCOTT, however, they found that the ratio between the nitrogenous constituents of the urine was unaltered. In the case of rabbits, according to HEILNER (121), (122), the situation is just the opposite, since he has observed in these animals a decrease in the N-excretion both after glucose and after injection of saccharose. ALLEN [(22) p. 208] found sometimes an increase in the N-excretion and sometimes an unaltered N-excretion after parenteral administration of glucose. Subcutaneous injections of more than 4 g. per kg. generally occasioned an increase. Generally speaking, he thinks he has observed that parenteral injections in the case of fasting animals do not spare protein.

In order to investigate how the administration of glucose per os affects the N-excretion in pancreatic diabetes the following experiment was carried out:

The dog (IV) was rendered free from sugar by restricting the amount of protein in the food. After 400 g. horsebeef and

Table 83.

Date	Quant. ccm.	Sugar g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	Nutrient
28/5	1,250	40.33	12.32	0.424	27/5 400 g. horsebeef 60 g. fat.
29/5	850	20.00	8.43	0.409	28/5 200 g. horsebeef 60 g. fat.
30/5	610	2.42	5.45	0.181	29/5 100 g. horsebeef 70 g. fat.
31/5	550	4.13	5.09	0.122	30/5 100 g. horsebeef 70 g. fat.
6/6	840	no sugar	3.77	0.172	5/6 100 g. horsebeef 70 g. fat 1,050 ccm. water.
7/6	1,160	no sugar	3.83	0.173	6/6 100 g. horsebeef 70 g. fat 1,200 ccm. water.
8/6	750	no sugar	3.60	0.176	7/6 100 g. horsebeef 70 g. fat 550 ccm. water.

60 g. emulsified fat the quotient D/N is over 3.00. After having got 100 g. horsebeef and 70 g. fat for 2 days the dog is free from sugar. During the following 3 days the dog gets the same diet and there is no glucosuria. This preliminary period is illustrated in Table 83.

The average N-excretion in the 3 sugar-free days is 3.73 g. In addition to this diet, which does not produce glucosuria, and in immediate succession to this period the dog now gets 20 g. glucose daily for 5 days. The results of the experiment are presented in Table 84.

Table 84.

Date	Quant. ccm.	Sugar g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	Nutrient
<sup>9</sup> / <sub>6</sub>	930	7.95	4.00	0.209	<sup>8</sup> / <sub>6</sub> 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 170 g. water.
<sup>10</sup> / <sub>6</sub>	1,260	7.69	4.02	0.220	<sup>9</sup> / <sub>6</sub> 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 1,060 g. water.
<sup>11</sup> / <sub>6</sub>	640	8.61	4.36	0.157	<sup>10</sup> / <sub>6</sub> 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 495 g. water.
<sup>12</sup> / <sub>6</sub>	1,100	12.31	4.35	0.231	<sup>11</sup> / <sub>6</sub> 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 810 g. water.
<sup>13</sup> / <sub>6</sub>	1,055	13.97	4.62	0.245	<sup>12</sup> / <sub>6</sub> 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 1,050 g. water.

The N-excretion increases as soon as the glucose is given. The average N-excretion for the whole experiment is 4.25 g. N per 24 hours against 3.75 g. N in the preliminary period. The N-excretion increases evenly with the progress of the experiment. Some of the glucose given is assimilated. The glucosuria also increases as the experiment proceeds and may be interpreted as an aggravation of the condition on account of the »diabetic error« which the experiment represents.



N-equilibrium is not attained immediately after the conclusion of the experiment. The day after the glucose is withdrawn, the dog is free from sugar, but after the same quantity of meat and fat it excretes 4.35 g. N. Fourteen days later the N-excretion on the same diet is 3.45 g. The experiment is repeated once again on the same dog with the same result as in the first experiment (Table 85):

Table 85.

Date	Quant. ccm.	Sugar g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	Nutrient
6/7	870	no sugar	2.96	0.093	5/7 100 g. horsebeef 70 g. fat 750 g. water.
7/7	850	no sugar	2.97	0.087	6/7 100 g. horsebeef 70 g. fat 780 g. water.
8/7	900	no sugar	3.09	0.136	7/7 100 g. horsebeef 70 g. fat 800 g. water.
9/7	880	2.97	3.78	0.111	8/7 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 950 g. water.
10/7	1,050	3.15	3.78	0.160	9/7 100 g. horsebeef 70 g. fat 20 g. glucose 850 g. water.

On the other dog (I) the experiment was made with 50 g. and 100 g. glucose without first rendering the dog free from sugar. After 300 g. horsebeef and 70 g. emulsified fat the dog excretes 33.90 g. glucose and 9.81 g. N (D/N equal 3.46). After 50 g. and 100 g. glucose the N-excretion rises to over 13 g. The glucose is excreted quantitatively (Table 86):

Table 86.

Date	Quant. ccm.	Sugar g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	Nutrient
<sup>9</sup> / <sub>9</sub>	1,050	33.90	9.81	2.334	<sup>8</sup> / <sub>9</sub> 300 g. horsebeef 70 g. fat 1,000 g. water.
<sup>10</sup> / <sub>9</sub>	1,980	82.68	13.32	2.492	<sup>9</sup> / <sub>9</sub> 300 g. horsebeef 70 g. fat 50 g. glucose 1,900 g. water.
<sup>11</sup> / <sub>9</sub>	2,975	135.49	13.01	3.143	<sup>10</sup> / <sub>9</sub> 300 g. horsebeef 70 g. fat 100 g. glucose 2,800 g. water,
<sup>12</sup> / <sub>9</sub>	2,450	41.78	13.23	2.618	<sup>11</sup> / <sub>9</sub> 300 g. horsebeef 70 g. fat 2,450 g. water.

It appears from these experiments that when administered per os to pancreatic-diabetic dogs glucose has not, as normally, a protein-sparing effect, but that the protein-metabolism increases as the result of such an oral administration of glucose.

### 7. Feeding with pancreas.

A very prominent place in SANDMEYER's work (8) is taken up by his experiments with pancreas-feeding. He observed that when fresh ox-pancreas was given together with horse-flesh or beef to his pancreatic-diabetic dogs the glucosuria increased, or glucosuria could be produced by the addition of fresh pancreas to a meat diet, which alone did not produce glucosuria. From his tables (p. 82 and p. 80) the following extracts are taken:

Total sugar-excretion in 4 days after	800 g. horse-flesh:	8.02 g. glucose
" " 4 " "	800 g. horse flesh	
	+ 200 g. raw ox-pancreas:	62.66 g.
" " 5 " "	1,200 g. horse-flesh:	17.05 g. "
" " 4 " "	1,200 g. horse-flesh	
	+ 200 g. raw ox-pancreas:	102.10 g. "

After boiled ox-pancreas he observed (as far as is shown in the tables on p. 78 and p. 81) no increase in glucosuria:

Total sugar-excretion in 4 days after				1,000 g. horse-flesh + 200 g. raw pancreas per day:	14.64 g. glucose
,	,	4	,	1,000 g. horse-flesh + 200 g. boiled pancreas per day:	6.65 g. ,
,	,	1 day	,	1,200 g. boiled pancreas per day:	3.00 g. ,
,	,	1	,	1,200 g. raw pancreas per day:	54.68 g. ,

SANDMEYER himself believes that this effect of the raw pancreas is due to better digestion and utilisation of the protein on account of the enzymes contained in the raw pancreas.

PFLÜGER (123) was able to confirm SANDMEYER's observations, as also was LÜTHJE (124). REACH (126), (127) proved by means of partially depancreatized dogs that raw meat produces glucosuria, whilst boiled meat has not the same effect, and he thinks, that raw meat has a toxic action. According to this view, the glucosuria after raw pancreas should be due not to better digestion and absorption, but to the raw state of the meat.

On one of our dogs (IV) an experiment was made with boiled and raw pancreas, the results of which are given here.

Table 87.

Date	Quant. cem.	Sugar g.	N g.	D/N	NH <sub>3</sub> g.	Blood- sugar %	Nutrient
12/10	1,450	10.37	5.83	1.77	1.31	0.23	11/10 100 g. boiled pancreas 100 g. horsebeef 120 g. fat.
13/10	1,800	8.88	5.22	1.70	1.31	0.23	12/10 100 g. boiled pancreas 100 g. horsebeef 120 g. fat.
14/10	1,420	5.24	5.89	0.80	1.31	0.23	13/10 100 g. boiled pancreas 100 g. horsebeef 120 g. fat.
15/10	1,210	5.35	5.92	0.90	1.37	0.23	14/10 200 g. horsebeef 120 g. fat.
16/10	1,020	6.65	5.10	1.30	1.26	0.23	15/10 200 g. horsebeef 120 g. fat.
17/10	1,070	6.85	5.22	1.31	1.23	0.24	16/10 200 g. horsebeef 120 g. fat.

*Experiment with boiled ox-pancreas.*

Immediately after its removal from the animal the pancreas was placed in a freezing-mixture and frozen stiff. The frozen glands were boiled immediately after coming to the laboratory. The dog received daily for 3 days 100 g. boiled ox-pancreas, 100 g. horse-flesh and 120 g. emulsified fat. After this followed a period with 200 g. horsebeef and 120 g. emulsified fat. The results are shown in Table 87.

It is seen that the sugar-excretion decreases from 10.37 g. the first day to 5.24 g. the third day, whilst the nitrogen-excretion is unchanged. The quotient D/N declines from 1.77 to 0.80. The concentration of blood-sugar is 0.23 % all three days. The  $\text{NH}_3$ -excretion is likewise unaltered. In the after-period with horsebeef there is an insignificant increase in the sugar-excretion.

In immediate succession to the after-period with meat-diet an experiment was made with raw ox-pancreas.

*Experiment with raw ox-pancreas.*

The dog got the same quantities of raw pancreas, horsebeef and fat as in the experiment with boiled pancreas. The tech-

Table 88.

Date	Quant. ccm.	Sugar g.	N g.	D/N	$\text{NH}_3$ g.	Blood- sugar %	Nutrient
<sup>18</sup> / <sub>10</sub>	1,290	8.71	5.94	1.46	0.99	0.24	<sup>17</sup> / <sub>10</sub> 100 g. raw pancreas 100 g. horsebeef 120 g. fat.
<sup>19</sup> / <sub>10</sub>	1,380	7.23	5.49	1.31	0.96	0.23	<sup>18</sup> / <sub>10</sub> 100 g. raw pancreas 100 g. horsebeef 120 g. fat.
<sup>20</sup> / <sub>10</sub>	1,200	11.36	6.01	1.87	1.55	0.23	<sup>19</sup> / <sub>10</sub> 100 g. raw pancreas 100 g. horsebeef 120 g. fat.
<sup>21</sup> / <sub>10</sub>	1,300	10.61	5.44	1.95	1.39	0.22	<sup>20</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horsebeef 120 g. fat.
<sup>22</sup> / <sub>10</sub>	1,390	15.24	5.44	2.88	1.57	0.22	<sup>21</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horsebeef 120 g. fat.
<sup>23</sup> / <sub>10</sub>	1,900	14.52	6.16	2.35	1.75	0.24	<sup>22</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horsebeef 120 g. fat.

nics were in every respect the same. The period with pancreas-feeding lasted 3 days, after which, as in the former experiment, there followed an after-period with horse-flesh. The results are given in Table 88.

The sugar-excretion rose from 8.71 g. the first day to 11.36 the third day. The N-excretion is unchanged, likewise the concentration of blood-sugar. The quotient D/N rose to 1.87. In the after-period the sugar-excretion rose the second day to 15.24 g., whilst the N-excretion was not increased. The D/N was 2.88.

The experiment with raw pancreas has given the same results as those previously obtained by SANDMEYER, PFLÜGER and LÜTHJE, namely: that raw pancreas augments the glucosuria. The effects of boiled pancreas seem to tend in the opposite direction, namely: a diminution of the glucosuria. From SANDMEYER's tables it seems to be evident that he also has obtained such an effect from boiled pancreas, although this view is not directly expressed.

---

The observations and experiments recorded in this section may briefly summed up as follows:

The clinical picture of a manifest chronic diabetes of respectively 8 and 13 months' duration has been described in the case of 2 dogs. A slight, a medium grave and a grave form of glucosuria were observed. There existed polyuria and polydipsis, gradual emaciation and polyphagia, ketonuria and acidosis, albuminuria and cataract.

In the chapter on metabolism the investigations that have hitherto been carried out regarding the total metabolism both in diabetes mellitus in human beings and in the experimental pancreatic diabetes have been exhaustively discussed. An attempt has been made to give an explanation of the genesis of the increased metabolism, which according to the more recent investigation may with more or less certainty be said to exist in grave diabetes.

The value of determinations of the respiratory quotient has been discussed with the object of deciding whether or not a consumption of sugar takes place in diabetes. The conclusion is come to that this question cannot be solved in this way, and it is therefore regarded as being a still unsolved problem.



Determinations of the quotient  $D/N$  have been made 179 times altogether. In both of the partially depancreatized dogs there was found *on the average* a slightly higher quotient  $D/N$  than in MINKOWSKI's dogs with total pancreatic diabetes, namely: 3.00 and 3.10. There were often observed values between 3.5 and 4, occasionally over 4.

Investigations regarding glucosuria after feeding with various proteins have yielded the experimental result that we may place gelatine highest and after it ovalbumen, meat and caseine with respect to the sugar-forming capacity of these substances. But as we cannot disregard the fact that the patient's condition has grown worse in the course of the tests, the experiments must on the whole be taken as indicating that there is, practically speaking, no difference in the sugar-forming capacity of the proteins investigated.

Investigations regarding the effect of the administration of fat on the glucosuria do not point to any sugar-formation from fat, since a dog that was not free from sugar after 2 days' fasting became free from sugar on the following day after being fed with fat and afterwards got glucosuria again after a subsequent fasting-day. The experiments are, however, only of interest from a practical point of view and solve none of the theoretical problems.

The metabolism of protein in hunger was found to be increased in the case of both dogs, but it is far from reaching the same height as in totally depancreatized dogs, although the quotient  $D/N$  is just as high as in the case of the latter.

Examinations of the excretion of nitrogen after administration of glucose have shown that the protein-metabolism ( $N$ -excretion) increases in pancreatic-diabetic dogs as a result of administration of glucose per os.

Experiments with pancreas-feeding have confirmed the results obtained by earlier investigators. Raw pancreas augments the glucosuria, boiled pancreas seems to diminish it.

The relationship of hyperglycemia to ventricular secretion has been examined. Feeding-tests with protein-fat show an increase in the blood-sugar amongst the diabetic dogs. The increase coincides with the termination of the ventricular digestion and the evacuation of the ventricle and has reached its highest point before the absorption is completed. — Bouillon administered per os causes a great increase in hyperglyco-

mia in a pancreatic-diabetic dog, a distinct increase in a depa-  
pancreatized but not yet diabetic dog, but no increase in a  
healthy dog. Experiments with administration of water and  
with regard to psychic secretion reveal a distinct increase in  
the hyperglycemia amongst diabetic animals.

### Post-mortem Findings.

After total extirpation v. MEHRING and MINKOWSKI found the  
liver strongly infiltrated with fat, so that it contained up to  
30 or 40 % of fat. Of the pancreas tissue they found no trace.  
They make no record of pathological changes in the other or-  
gans.

In dogs with chronic diabetes after partial extirpation of  
the pancreas SANDMEYER found microscopic traces of apparently  
normal pancreas tissue. The other organs were normal, the  
liver was not infiltrated with fat, the kidneys normal. THIRO-  
LOIX and JACOB [loc. cit. (35) p. 378] have found that in chro-  
nic pancreas-diabetes the liver may be enlarged, infiltrated  
with fat and sclerotic. All the other organs were normal.  
ALLEN and MALLORY [(22) p. 898—985] have observed no chan-  
ges in any other organs except the pancreas amongst diabetic  
animals. The thyreoideae, kidneys and genital glands were  
always found to be normal in chronic pancreatic diabetes (loc.  
cit. p. 977). In diabetic animals they always found degenera-  
tive changes in the islands of LANGERHANS, such as a smaller  
number of cells in the island, deficiency of the cytoplasm in  
many of the persisting cells, pycnotic degeneration of the nuclei  
and occasionally naked nuclei.

In this chapter shall be recorded the results of dissection in  
the case of the 4 partially depa-pancreatized dogs.

In the microscopic examination the following technics were  
employed:

In the case of dogs I and VI, fixation in kaliumbichromat-  
formol according to KOPSCH and in picricacid-aceticacid-formol  
according to BOVIN.

For dogs II and III fixation in formalin.

The usual colour-method was hæmatoxylin-eosin. As special

colour-methods there were also employed VAN GIESON's picro-fuchsin colouring, ferro-hæmatoxylin and Sudan.

All the remnants of pancreas were examined by the use of seriate cuts.

### Dog I.

The dog is 20 months old. 17 months have elapsed since the operation, manifest diabetes has been existent for 9 months.

*Dissection* <sup>18</sup>/<sub>3</sub> 1918.

#### The head.

The bones of the cranium are brittle and thin.

Meninges slightly congested.

The brain of normal consistence and appearance.

The hypophysis of the size of a grain of shot, 4 mm. in diameter.

#### Neck.

Thyreoidea dextra weighs 1.2 g., sinistra 1.1 g.

Parathyreoidea sup. d. lies loose in the capsule, is about 5 mm. long, 4 mm. broad and 2 mm. thick. The lower glandule lies in the thyreoideal substance, but shines through the capsule. It is about 4 mm. long and 2 mm. broad.

Parathyreoidea sup. s. likewise lies in the capsule and is of the same size as on the right side. The same is the case with the lower glandule. About the *tongue*, *pharynx*, *esophagus* and the large *vessels* of the neck there is nothing to remark.

#### Chest.

The ribs are brittle.

Pericardium smooth and reflectant, no fluid in the pericardial cavity.

The heart is large and flabby. The valves normal.

Pleura smooth and reflectant, no exudation.

The lungs contain air, are soft and crepitant.

#### The abdomen.

Omentum, almost without fat, only slight traces of fat along the vessels. No adhesions between the omentum and the intestine.

Peritoneum, smooth and reflectant all over, no exudation.

The stomach, somewhat distended, contains a little mucous, clear liquid.

Duodenum is found in its entire length adhering fast to the lower edge of the liver.

Jejunum. About 40 cm. below the pylorus there is found an intussusception. Above the seat of the intussusception the jejunum and duodenum are distended and filled with gas and liquid. From the seat of the intussusception downwards the intestine and the mesentery are greatly congested. There is, however, no gangrene or discoloration otherwise.

#### Pancreas.

On that spot on the duodenum which corresponds to the caput pancreatis there is found a thick, hard, sclerotic remnant of the pancreas, 4 cm. long, 1 cm. broad and  $\frac{3}{4}$  cm. thick. Weight 3.2 g. A finger's breadth above this spot there is another small, hard piece of the pancreas, about the size of a bean, weight 0.5 g. Otherwise no remnants of pancreas tissue or aberrant parts of the pancreas are to be found.

The liver is large, weight 468 g. Upper surface smooth and reflectant. Consistency soft. On the incision surface are seen fairly conspicuous yellowish-white stripes and patches in the red-brown tissue.

The kidneys are large. The right kidney weighs 79 g., the left 78.5 g. Consistency soft, surface smooth, colour pale. The capsule easy to remove. On the incision surface the colour is pale all over. In the corticalis there are some blurred markings. Distinct boundary between the cortex and the medulla. The cortex bulges and is raised a little higher than the margin of the medullar-cone.

The adrenal glands are found to be isolated on both sides. The size is that of a large bean. The left one weighs 0.9 g., the right one 0.8 g.

The milt is pale, atrophic; weight 5.0 g.

#### Microscopic examination.

Pancreas. The largest piece shows considerable hypertrophy of the connective tissue, which at several points completely displaces the pancreas tissue. No LANGERHANS cells. The smaller piece of the pancreas is surrounded by a thick capsule of connective tissue. From this a great number of strips of connective tissue proceed into the parenchyma and displace

the latter. The cells of the acini are in a condition of active secretion. No LANGERHANS cells.

Thyreoidea. The epithelium around the different follicles is greatly proliferated so that in several places it appears in plural layers, at certain spots even the lumen is wanting. Between the follicles there is only a scanty amount of colloid substance. On the other hand, a colloid like substance is seen extending in long columns through the lymph-fissures between some of the alveoli.

Parathyreoidea: shows no distinct alterations.

Hypophysis: no distinct alterations.

Testis shows some infiltration of fat in the interstitial tissue.

The liver is greatly infiltrated with fat.

The kidneys. The epithelium of the renal canals is seen to be desquamated. In most of the epithelium-cells cavities are seen. In Sudan-preparation the epithelium in many of the renal canals, especially the right, is seen to be full of particles of fat.

Adrenal glands. In the cortex, especially in zona glomerulosa, the cells are seen to be filled with numerous drops of fat, considerably larger than the normal lipid grains. Some of the drops of fat coalesce and form large cavities. In Sudan-preparation the cells in the cortex are seen to be filled with drops of fat. The medulla-substance is unchanged.

## Dog II.

The dog is 2 years old. 20 months have elapsed since the operation. Clinical diagnosis: Decreased tolerance for carbohydrates, but no manifest diabetes. The dog was killed with chloroform.

*Dissection*  $14\frac{1}{6}$  1918.

**The head.**

Cranium, normal.

In the meninges and brain nothing to remark.

Hypophysis, 4 mm. in diameter.

**Neck.**

Thyreoidea sinistra weighs 4 g., dextra also 4 g.

Both parathyreoideae sup. are loose in the capsule, are 5



mm.  $\times$  4 mm.  $\times$  3 mm. Parathyreoideae inf. lie in the thy-reoideal substance.

*Tongue, pharynx and esophagus* are normal.

**Chest.**

In the heart and lungs nothing to remark.

**Abdomen.**

Omentum: fatty.

Peritoneum: smooth and reflectant.

Stomach and intestines normal.

Pancreas. On the duodenum at the place of operation there is a remnant of pancreas the size of a bean, and just in the neighbourhood of this a smaller piece, the size of a grain of shot. The remnants are hard, sclerotic and together weigh 0.45 g. At the curvatura major about 5 cm. above the pylorus, just up to the junction-point of the omentum and on the under side of the latter, there is found, firmly fixed with strong adhesions, a very sclerotic remnant of the pancreas (cauda), 1.5 cm. long and 1 cm. broad, weighing 0.8 g. It is completely surrounded by omental fat. In this remnant there still remains a linen thread from the operation. After the piece of pancreas has been cut away, web-like filaments are seen in the ventricle-wall, spreading out like a star from the point of adhesion.

On one side of the duodenum, beside the operation-scar and completely isolated from it, there is found, subserously situated in the duodenal wall itself, a piece of pancreas-tissue the size of half a pea, not sclerotic, of the consistence of normal pancreas-tissue.

The adrenals lie isolated on both sides, the left one weighs 1.2 g., the right one 1.0 g.

The ovaries are the size of a bean.

The liver weighs 355 g. Surface smooth and reflectant. Consistence normal. On the incision surface the tissue of the liver is seen to be red-brown all through.

The kidneys are of normal size; the right kidney weighs 33 g., the left one 34 g. The surface is smooth, the capsule easy to loosen. On the incision surface the markings in the corticalis are distinctly seen, likewise the boundary between the medulla and the cortex.

The milt is large, weight 33 g.

**Microscopic examination.****Pancreas.**

In one of the sclerotic pancreas-remnants from the duodenum there are seen in the centre groups of acini. In the surrounding connective tissue are seen several groups of cells of the acini.

In the other sclerotic pancreas-remnant there are seen in the connective tissue groups of acini, partly moulded by the proliferating connective tissue.

The non-sclerotic pancreas-remnant from the duodenum consists of normal pancreas acini in an active state of secretion and very few islands of LANGERHANS.

The caudal pancreas-remnant. Deposited in the connective tissue are seen groups of epitheloid cells lying close together and resembling LANGERHANS cells. There is seen no trace of acini. Some of the cell-groups are of the same size and appearance as normal islands of LANGERHANS, but most of them are considerably larger. On serial cuts through the whole preparation the same cell-masses are seen everywhere disseminated through the connective tissue, which in its proliferation seems to be on the point of compressing the hypertrophied epitheloid cell-masses.

Thyroides: Strong proliferation of the epithelium of the gland, so that the follicles in most places are obliterated. Only scanty colloid substance.

Parathyroides and hypophysis normal.

The adrenals, the liver, kidneys and ovaries show no alterations.

The liver contains glycogen.

**Dog III.**

The dog is 17½ months old. 12 months have elapsed since the operation. Clinical diagnosis: Decreased tolerance for carbohydrates, but no manifest diabetes. The dog was killed with chloroform.

*Dissection* 16/7 1918.

**Head.**

The cranium, meninges and brain normal.

Hypophysis somewhat larger than in the previous dissections, 5 mm. in diameter.

**Neck and chest.**

Both thyreoideae large.

Weight of right thyreoidea	with both parathyreoideae	3 g.
»	» left	»
		3 g.

In heart and lungs normal conditions.

**Abdomen.**

Peritoneum smooth and reflectant. No adhesions to the abdominal wound.

Omentum, fatty, evenly spread over the upper part of the intestines. On the right side are seen a number of adhesions between the peritoneum parietale and the duodenum, as well as between the duodenum and the colon ascendens. Between the lower surface of the liver and the duodenum there are exceedingly strong adhesions. There is here felt a hard lump, which cannot be loosened from the liver without lacerating the tissue of the liver. The duodenum is carefully cut away from the liver at this point. The lump situated on the outside of the duodenum, at the place of operation, is 3.5 by 2.5 by 2 cm. Otherwise no trace of pancreas tissue can be found.

The liver weighs 293 g., surface smooth, consistency normal, incision surface brownish-red all over. The bile-ducts intact.

The milt weighs 23 g. Surface smooth, consistency normal.

The adrenal glands of normal size, weighing 1 g. each.

The kidneys. Both kidneys have on their surface a number of web-like filaments. On incision it is seen that the cortex-substance at these spots has disappeared and is completely converted into cicatrice-tissue. The right kidney weighs 27.5 g. and the left one 27 g.

The ovaries are of the size of a bean, of normal appearance.

**Microscopic examination.**

Pancreas. The preparation consists mainly of granulation-tissue. On the duodenum, around the excretory ducts of the pancreas there is a remnant of pancreas the size of a nut, consisting of acini and islands of LANGERHANS. The latter are considerably more numerous than normally. In the surrounding granulation-tissue epithelium-cells are disseminated, arranged sometimes in groups, sometimes in filaments. In most

places they are changed in form, so that it is difficult to decide whether they come from acini or from islands.

Thyreoidea. Extreme proliferation of the gland-epithelium, as in the case of the former dogs.

Parathyreoidea and hypophysis normal.

Adrenal glands and ovaries show no alterations.

The liver and kidneys normal.

#### Dog IV.

The dog is 23 months old. 13<sup>1</sup>/<sub>2</sub> months have elapsed since the operation. There has been manifest diabetes for over 13 months.

*Dessection 1<sup>1</sup>/<sub>6</sub> 1918.*

##### Head.

The bones of the cranium thin and brittle. In the meninges and brain nothing to remark.

Hypophysis, the size of a grain of shot, 3.5 by 3.5 mm.

##### Neck.

Thyreoidea dextra. Weight including both parathyreoidea 0.65 g. Length 14 mm., breadth 8 mm., thickness 5 mm. The loose parathyreoidea dextra is 3 by 2 by 2 mm. The intracapsular one is of corresponding size.

Thyreoidea sinistra was removed together with one parathyreoidea (the intracapsular). Length 15 mm., breadth 8 mm., thickness 4 mm., weight 0.60 g. The visible part of the parathyreoidea 5 by 4 mm.

As to tongue, pharynx, esophagus and the large vessels there is nothing to remark.

##### Chest.

Pericardium normal.

Heart, pale, flabby. The musculature pale, yellowish in colour.

Adipose deposit quite absent.

Pleura smooth and reflectant.

Pulmonary tissue normal.

##### Abdomen.

Between the umbilicus and the sternum. in the cicatrice from the operation, there is a hernia giving room for the insertion of 4 fingers.

On opening up the peritoneal cavity the intestines are seen in the normal position.

Peritoneum is smooth and reflectant all over, except that part of the peritoneum parietale that corresponds to the hernia, at which place for the space covered by a child's hand the peritoneum is thickened and somewhat uneven, with adhesions from the omentum.

Omentum is nearly destitute of fat and is spread evenly over the upper part of the intestines except at the spot mentioned, where it adheres to the abdominal wall. On attempting to lift up the omentum from the underlying intestines, adhesions to the latter were discovered, especially in the upper portion up towards the duodenum, where the intestines are adherent over a very large area. Also on the lower surface of the liver there are adhesions of the omentum as well as of the duodenum, which, however, can be loosened without laceration of the liver-tissue. There are also very slight adhesions between the upper surface of the liver and the diaphragm.

The stomach is large and seems to be somewhat distended, is full of undigested food.

The intestines are of normal appearance.

Pancreas. The remnant around the excretory ducts was carefully cut away. Length 15 mm., breadth 11 mm., thickness 6 mm. Weight 1.5 g. The tissue is completely hard, sclerotic, squeaks under the knife.

The liver, large, weight 530 g. Surface smooth and reflectant, showing slight impression of ribs. Consistency somewhat soft. On the incision surface are seen yellowish-white patches and stripes in the brownish-red tissue.

The bile-ducts are intact.

The kidneys are somewhat enlarged. The right kidney weighs 58 g., the left kidney weighs 58.5 g. Surface smooth, of a yellowish colour. The capsule easily loosened, consistency soft. On the incision surface the substance of the cortex is seen to be swollen, the markings blurred, the colour very yellow.

The adrenal glands lie isolated. Weight, the right one 0.8 g., the left 0.7 g.

Ovaries: Weight together 0.7 g., small, atrophied.

The milt, pale, atrophied. Length 8 cm., breadth 1 to 2 cm., thickness 0.1 to 0.5 cm. Weight 4.5 g.



### Microscopic examination.

Pancreas. Considerable hypertrophy of the connective tissue with shrivelling and necrosis of the glandular acini. No LANGERHANS cells.

Thyreoidea, extreme proliferation of the epithelium.

Parathyreoidea and hypophysis show no perceptible alterations.

Adrenal glands, great infiltration of fat in the cortex-substance, as in dog I. The medullary substance somewhat diminished.

Ovaries, normal.

The liver, infiltrated with fat, but not so much as in the case of dog I. Contains 9.59 % fat and only a trace of glycogen.

The kidneys present the same picture of fatty degeneration as in the first dog.

### Summary review.

The object of the investigations has been in the first place by means of systematically executed tolerance-tests to examine how the glucosuria arises and develops after partial extirpation of the pancreas in dogs of different ages, and in which an attempt was made to render the metabolism more like that of human beings by means of a diet rich in carbo-hydrates and free from meat, and by varying the method of operation to examine the question whether removal of different parts of the pancreas is of significance.

In the second place the object has been to investigate from a metabolic and clinical standpoint the chronic diabetes that occurs, paying special attention to the points that are of interest for comparison of this condition with the genuine human diabetes mellitus.

Finally one has endeavoured by means of exact anatomical examination of the material obtained from dissection to investigate the anatomical basis for the internal function of the pancreas, and to seek for clues to enable us to form a judgment regarding the influence of the endocrine organs on the diabetic state.

In 3 puppies (Dogs I, II and III) there were removed respectively 8/9ths, 7/8ths and 6/7ths of the pancreas. In dogs I and III the duodenal portion around the excretory ducts was left behind, in dog II the caudal portion. Immediately after the operation and during the whole time the investigations lasted (9, 19 and 12 months) examinations were made regarding the glucose-tolerance, and control-tests were carried out on normal animals of the same litter, which lived under the same conditions as the operated animals. Dogs I and II had in the first 2 or 3 months after the operation a decreased tolerance for glucose. The tolerance increased, however, according as the animals grew up, both absolutely and relatively in proportion to the dogs' weight, and finally after about 3 months reached such a height in the case of dog I, that glucosuria could not be produced with quantities of 120 g. glucose (11 g. per kg.), and in the case of dog II glucosuria could not be produced 8 months after the operation with 90 g. glucose (9.3 g. per kg.). After an interval of 6 and of 8 months respectively, during which the tolerance was normal, it again began to decline in these 2 dogs, and in one of them there now developed a diabetic condition. The other was killed for purposes of examination at this stage of development. (19 months after the operation.) Dog III, from which 6/7ths of the pancreas had been removed, showed for over 9 months after the operation no decreased tolerance for glucose. In spite of the absence of so large a part of the pancreas, the dog tolerated 100 g. glucose (23 g. per kg.) without getting glucosuria. Not until 10 months after the operation did it get glucosuria after administration of 100 g. glucose. From this time on the tolerance declined, so that 1 year after the operation it got glucosuria after 50 g. glucose (5.6 g. per kg.).

From a full-grown dog, 9 months old (dog IV), 8/9ths of the pancreas were removed. The duodenal portion was left behind. The operation was thus essentially the same as in the case of dog I. This dog got glucosuria on ordinary diet immediately after the operation.

From the operation till the appearance of the spontaneous glucosuria there thus elapsed in the cases of these 4 operated dogs a time of very different duration. For dog I 9 months, for dog II 19 months, for dog III 12 months (until the tolerance declined), while in the case of dog IV glucosuria appeared

immediately after the operation. In dogs I and IV there developed a chronic diabetes which ended with death after 8 and 13 months respectively. The other 2 dogs were killed immediately before the transition to chronic diabetes out of regard for the interest attaching to an examination of the remnant of the pancreas and the other endocrine organs.

As regards *the development of the diabetic state* enlightenment is obtained from the feeding-tests with glucose, starch and meat during the period between the operation and the time when the diabetic condition was manifest: Decreased tolerance for *glucose* is the earliest indication of a change in the carbohydrate-metabolism after partial extirpation of the pancreas. In succession to this period with decreased glucose-tolerance there gradually develops a condition which is characterised by the fact that also large quantities of *starch* produce glucosuria, but in which glucosuria does not occur after feeding with protein and fat alone. This period steadily merges into a condition in which *large quantities of protein* (300 g. meat) produce glucosuria, but in which the glucosuria vanishes on restriction of the quantity of protein (100 g. meat). The glucosuria then develops further and is manifest also after *small quantities of protein* (100 g. meat), and finally it becomes difficult, or altogether impossible, to get the glucosuria to disappear even after *fasting-days*.

With respect to *the relationship between glycemia and glucosuria* it has been proved that the percentage of blood-sugar (which normally is from 0.08 % to 0.09 %) can rise to 0.17 % without glucosuria occurring. The lowest observed concentration of blood-sugar producing glucosuria is 0.19 % both in normal and in operated animals. *The total quantity of glucose excreted* depends not only on *the degree of hyperglycemia* but also on its *duration for values over 0.19 %*. This last factor seems to be the most important. *The concentration of glucose in the urine* is proportional to the concentration of blood-sugar.

The further investigations have had especially in view the relationship between the experimental chronic diabetes and the genuine diabetes mellitus.

With the object of rendering the metabolism of the animals experimented on as like as possible to that of human beings these dogs, from the moment they came to the laboratory as

6 weeks old puppies, were fed only on bread and milk, never on meat.

The chronic diabetes that developed in two of the operated dogs (I and IV), of which the former was operated when a puppy and the latter when full-grown, lasted 8 and 13 months respectively after the glucosuria had become manifest even on a meat-diet. In the case of the dog that was operated on when a puppy, the transition from a normal carbo-hydrate-metabolism to a manifest diabetes was rapid. (3 or 4 weeks.) In both dogs the condition was allowed to develop itself freely. The resemblance to genuine diabetes mellitus was striking. The glucosuria was accompanied by polyuria and polydipsia. There was observed a gradual transition of the glucosuria from a lighter to a medium-grave and graver form. This transition was accompanied by emaciation and polyphagia. Later on there appeared ketonuria and acidosis with an excretion of up to 2.38 g. total-aceton per day (animal's weight: 9.60 kg.) and 1.81 g. total-aceton per day (animal's weight: 8.90 kg.), and an ammonia-figure (HASSELBALCH) of 20 to 30. Both dogs got albuminuria a short time after the acidosis arose. In both dogs cataract occurred, in one of them (dog I, operated when a puppy) as early as a couple of months after the glucosuria was manifest, in the other (IV) not until the glucosuria had lasted a whole year.

The object of the metabolic tests that were carried out on these dogs with chronic diabetes was in the first place to investigate the importance of determinations of the quotient  $D/N$  in the solution of the question of the maximum sugar-formation from protein and of the question whether sugar-formation from fat could be proved to exist, while at the same time it would be of interest to see how this matter stands in the case of these dogs, which in many points showed so great a resemblance to human diabetics.

Determinations of the quotient  $D/N$  have been made altogether 179 times. In the two partially depancreatized dogs I and IV there was found after feeding exclusively with meat a slightly higher quotient  $D/N$  than in MINKOWSKI's dogs with total pancreatic diabetes, namely: 3.00 and 3.10. There were often observed values between 3.5 and 4, occasionally over 4. As appears from the previous discussion of this question and according to the views there set forth, based upon the assump-



tion that there is a consumption of sugar in diabetes, determinations of the quotient  $D/N$  should not be applicable in investigations regarding the maximum sugar-formation from protein.

Investigations regarding the glucosuria after feeding with various proteins yielded the experimental result that gelatine has the greatest sugar-forming capacity, after it coming ovalbumen and meat, whilst caseine has the least capacity. As appears from the discussion that follows the recording of the experiments, since we cannot disregard the fact that the dog's condition has become worse in the course of the tests, these experiments must be taken as indicating that there is practically no difference in the sugar-forming capacity of the proteins examined.

Investigations regarding the effect on the glucosuria of administration of fat did not point to any sugar-formation from fat, since a dog that was not free from sugar after 2 fasting-days, became free from sugar the next day after administration of fat and then got glucosuria again after a subsequent fasting-day. The experiments, however, have only a practical clinical interest and solve none of the theoretical problems.

The metabolism of protein in hunger was found to be increased in the case of both dogs, but was far from reaching the same degree as in totally depancreatized animals, although the diabetic condition, judging by the quotient  $D/N$ , was just as grave as in the case of the latter.

Investigations regarding metabolism of protein after administration of glucose have shown that glucose has not here, as normally, an protein-sparing effect, but that the nitrogen-excretion increases in pancreatic-diabetic dogs as the result of administration of glucose per os.

Experiments with pancreas-feeding have confirmed the results arrived at by earlier investigators. Raw pancreas increases the glucosuria. Boiled pancreas seems to diminish it.

Observations have been made which point to the conclusion that the hyperglycemia stands in a definite relationship to ventricular secretion. Bouillon per os occasions a great increase in hyperglycemia in a pancreatic-diabetic dog, a distinct increase in a depancreatized but not yet diabetic dog, but no increase in a healthy dog. Experiments with administration of water and with respect to psychic secretion of gastric juice



reveal a distinct increase in the hyperglycemia in diabetic animals.

*The anatomical investigations* have embraced a complete macroscopic and microscopic examination of all organs. Their special object, however, was to examine the anatomical basis for the internal function of the pancreas and by examination of the endocrine organs to seek for clues that might help us in forming a judgment regarding the relationship of these organs to the diabetic condition.

*In the remnants of the pancreas in the diabetic dogs I and IV islands of LANGERHANS were not found, but only externally secreting pancreas-tissue, in one of them (I) in an active state. In the non-diabetic dogs, II and III, islands of LANGERHANS were found, and in one of them, (II), there was observed a considerable hyperplasia of these islands and only very small remnants of externally secreting pancreas-tissue.*

The thyreoidea was found hypertrophied in all the depancreatized animals, both the diabetic and the non-diabetic.

The parathyreoidea and hypophysis were found unchanged.

The cortex of the adrenal glands in the diabetic dogs I and IV contained more fat than usual, the medulla was unaltered. In the operated non-diabetic dogs II and III the adrenal glands were normal.

In the testis the interstitial tissue was infiltrated with fat (Dog I), and the ovaries were macroscopically atrophied in the diabetic dog IV, unaltered in the non-diabetic dogs II and III.

The liver in the diabetic dogs, I and IV, was infiltrated with fat and showed only a trace of glycogen. The kidneys were also infiltrated with fat, the milt atrophied. In the operated non-diabetic dogs II and III the liver, kidneys and milt were normal.

### Concluding remarks.

When the results here recorded are considered in relation to the object in view, it will be seen that we have succeeded in producing a condition which both from a clinical and from a metabolic standpoint has many points of similarity with the genuine human diabetes mellitus, while at the same time we have been able to get an insight into the manner in which

this condition develops out of a normal carbo-hydrate metabolism. The anatomical examinations have rendered it possible to form a judgment regarding the circumstances that have been partly the cause and partly the result of this condition.

In the following pages the reflections which these results suggest will be discussed. They will purposely be treated separately from the standpoints of physiology, pathologic physiology and anatomy.

### 1. Physiology.

If the results of the investigations are considered from an endocrinological standpoint, assuming that the metabolic anomaly itself, i. e.: the disturbance of the carbo-hydrate metabolism and the conditions arising immediately out of this disturbance, are directly occasioned by the restriction of the internal function of the pancreas, the results will then be found to be in extensive agreement with the ordinary features in the development of corresponding conditions after partial extirpation of other endocrine organs. Thus, a comparison with the results of partial parathyroidectomy will be very interesting and striking. If 3 gl. parath. are removed, there arises a mild form of tetanus, which, however, disappears after a short time and is succeeded by an interval during which the animal seems to be perfectly well. After a period of from several months up to 1 year the animal again gets tetanus and dies in convulsions. The removal of 2 glandules, as a rule, does not occasion tetanus, while the removal of 4 glandules produces an acute tetanus, which results in death in a few days. [TANBERG (131)].

The condition that arose in the dogs operated on when puppies (I and II) are completely analogous with the condition after removal of 3 gl. parath.: immediately after the operation symptoms of insufficiency, then a latent period and finally a rapid collapse.

That dog IV got glucosuria immediately is perhaps due to the fact that it was operated on when full-grown. The part left behind was of the same size and the same portion of the pancreas as in the dog first operated on. But relatively, in proportion to the size of the animal the portion left behind would, of course, be smaller. It is, however, more probable

that the result is due to the fact that the young animal has a greater power of regeneration than the full-grown animal, and to judge by what was discovered on dissection it seems as if the remnant of the pancreas in the puppy (dog I) has increased in size after the operation, and this increase in size may well be supposed in this case to have taken place simultaneously with the growth of the other organs and does not need to be due to any compensatory hypertrophy. In the case of the other puppies, in which no macroscopic hypertrophy of the pancreas-remnant was found on dissection, it may be admitted that the insufficiency may have been compensated for by an increased function in the young animals, or that the internally secreting elements may have been hypertrophied (as in dog II), without its being just necessary for the whole organ to have increased in size.

The results yielded by the alimentary tests in the case of the 3 animals operated on when puppies (I, II and III) may be taken as pointing to an insufficiency of the internal function of the pancreas, and it seems as if the tolerance-tests with glucose can be applied as function-tests with regard to this function. The deficiency of pancreas must, however, be very great before the tolerance-test yields a positive result in the form of glucosuria. To judge from the experiments here recorded, the deficiency must be greater than 6/7ths before glucosuria occurs. As in all other endocrine organs, there is here a large »reserve».

Regarding the mode and field of action of the internal pancreas-secretion the investigations regarding blood-sugar seem to give some enlightenment. It was proved that a concentration of blood-sugar of over 0.19% was followed by glucosuria. For the extent of the glucosuria (the total quantity of glucose excreted) the duration of the blood-sugar concentrations of over 0.19% was of greater significance than very high concentrations of blood-sugar of shorter duration. The disturbance in the assimilation of carbo-hydrates found expression not only in the high concentration of blood-sugar necessary to produce glucosuria, but also in the duration of that concentration and in the fact that smaller quantities of glucose at that stage caused a greater concentration of blood-sugar and of longer duration than larger quantities at an earlier point of time. In all the blood-sugar tests we got the distinct impression that

it was the *velocity* with which the sugar disappeared from the blood that had the most important influence on the result with respect to the question of glucosuria or no glucosuria.

It seems quite natural after these results to assign to the internal secretion of the pancreas properties that have influence on the *velocity* with which the sugar administered per os disappears from the blood-courses. Without more exactly defining this internal secretion, it seems as though we must agree that it has a *catalytic* effect.

After DE FILIPPI's investigations regarding the alimentary glucosuria in dogs with ECK's fistula (28) it seems, as if the liver has little influence in the production of glucosuria. The dogs with ECK's fistula that were operated on did not get alimentary glucosuria more easily than normal animals. KLEINER (132) found that intravenously injected glucose disappears just as quickly from the blood in the case of animals that have undergone nephrectomy as in normal animals. Also in the dead animals intravenously injected glucose quickly disappeared from the blood-courses, and the phenomenon was independent of the abdominal organs. In these experiments the carbo-hydrates in the muscles increased both in the living and in the dead animals, and in most cases polysaccharides were formed. BANG [(37) p. 61 and p. 82] supposes the existence of another carbo-hydrate deposit in the organism besides glycogen, and ALLEN [(22) p. 383] puts forward the hypothesis that the internal secretion of the pancreas is a colloid amboceptor, the union of which with the glucose prevents the glucose from going over into the urine. The greater part, however, fixes itself upon the cells and participates in the building up of the colloidal protoplasm. Diabetes is defined by ALLEN as the absence of this amboceptor. Both BANG and ALLEN put forward their hypotheses as explaining why glucosuria does not so easily occur on oral or other administration of glucose in normal individuals.

After the results that have been here recorded concerning the blood-sugar it seems unnecessary to have recourse to unknown deposits of carbohydrates in order to find an explanation for the disappearance of the sugar, and it likewise seems unnecessary to explain the occurrence of the glucosuria in diabetics by assuming a decreased combustion or a defective glycolysis. Both phenomena can be explained as the result of



alterations in the *velocity* with which the normal conversion of glucose to glycogen takes place. The chemical processes may be assumed to be qualitatively unaltered both in normal individuals and in those with decreased tolerance, but the *velocity of reaction* may be supposed to be altered, where the glucose-tolerance is reduced, so that the result of the process from a quantitative point of view becomes different. Until the presence of another carbo-hydrate is proved it is to be assumed that the substance into which the glucose is normally so quickly converted is glycogen. For this function the liver is from a quantitative standpoint specially adapted, and the liver also through the vena porta receives the internal secretion of the pancreas sooner than any other organ, but glycogen-formation takes place also in the muscles and probably to quite as great an extent there as in the liver. In this place it may be mentioned that VAN SLYKE and MEYER (133) have observed a similar state of affairs as in the case of glucose also in the case of the amino-acids. Injected amino-acids disappear quickly from the blood and can be absorbed directly by the tissues without having passed through the liver and without preceding deamination. Even though the liver is especially differentiated for the deamination of amino-acids and for the formation of urea, yet it does not stand alone in the carrying out of this process.

The slow formation of glycogen both in the liver and in the muscles, which is assumed to be the result of an insufficiency of the internal function of the pancreas, must in the diabetic organism result in a hyperglycemia. When this becomes chronic, the protoplasmic effects of the hyperglycemia appear in the form of increased cellular metabolism [CSERNA and KELEMEN (74)] and afterwards of the other consequences of this augmented metabolism (see p. 90). The fact that the hyperglycemia can vary in intensity explains why in diabetes we may find the metabolism sometimes higher and sometimes lower. [BENEDICT & JOSLIN (62)], [ALLEN & DU BOIS (67)].

With regard to the quotient D/N, sugar-formation from protein and fat, and the effects of administration of glucose the reader is referred to the discussion of these points under the respective headings.



## 2. Pathological physiology.

The chronic diabetes that developed in dogs I and IV, is very interesting from a metabolic-pathological point of view. Several new observations have been made, which place the condition that can develop after partial extirpation of the pancreas in a somewhat different relation both to the earlier known forms of experimental pancreatic diabetes and to diabetes mellitus. Earlier investigators, such as BRUGSCH [loc. cit. (47)] BRUGSCH & BAMBERG [loc. cit. (48)] and especially FALTA (134) find such great differences between the metabolism in pancreatic-diabetic dogs and in human diabetics that they cannot bring themselves to recognise in the genuine diabetes mellitus any pancreatic diabetes. BRUGSCH and BAMBERG find in the absence of acidosis in dogs with pancreatic-diabetes the most essential difference between this and diabetes mellitus. FALTA, as already mentioned, regards the state of the quotient  $D/N$  (which in dogs with total pancreatic diabetes lies around 2.8 and up to 3, whilst in diabetes mellitus it can considerably exceed 3 for many weeks together), the enormous excretion of nitrogen in hunger (and great excretion of salt) and especially the absence of ketonuria in pancreatic-diabetic dogs as constituting the most essential differences between the experimental pancreatic diabetes and the genuine diabetes mellitus.

These differences are not distinguishable in our dogs. On the contrary, there is a close agreement. *The quotient  $D/N$ , in spite of the fact that the pancreas had been only partially extirpated, has for weeks together been considerably higher than was previously observed in any dog with total pancreatic diabetes and has several times exceeded the values that can be found in diabetes mellitus. The excretion of nitrogen in hunger is, in spite of this high quotient  $D/N$ , not very much increased, and the ketonuria is quite considerable with an excretion of over 2 g. total aceton per day in a dog weighing about 9 kg., which corresponds to 16 or 18 g. in a human adult. To this must be added a strong sinistral rotation of the fermented urine and considerable  $NH_3$ -excretion in the urine together with a high ammonia-figure.*

The observations are also interesting in other respects. The glucosuria, albuminuria and cataract developed in a manner quite corresponding to what is seen in human diabetics.

SANDMEYER's dogs had not ketonuria. GERHARDT's reaction was negative during the whole course of the disease, and LIEBEN's reaction was only now and then faintly positive, which SANDMEYER records as a trace or a minimal trace. In our two dogs, I and IV, ferric-chloride reaction gave during a fairly long period a dark burgundy-colour, often quite black (in the protocols marked with ++ and +++), and the iodoform test yielded in the un-distilled urine a cloudy, milk-like result with considerable sediment. As already mentioned, acidosis and ketonuria have also been observed in pancreatic-diabetic dogs by ALLEN (22), (72) and ALLARD (49), by ALLARD only in totally depancreatized animals, by ALLEN also in partially depancreatized. As to the dog's mode of life before the operation we are given no information.

The differences and the resemblances in metabolism between the various forms of experimental pancreatic diabetes and diabetes mellitus will be most clearly seen when the characteristics that distinguish the separate forms are set forth in tabular form. I shall here confine myself to the points of importance which FALTA (loc. cit. p. 410 and 411) has brought out in illustration of the contrast between total pancreatic diabetes and diabetes mellitus.

Total pancreatic diabetes.	Diabetes after partial extirpation of the pancreas. (SANDMEYER's diabetes.)	Diabetes after partial extirpation of the pancreas and 'transformation' of the metabolism.	Chronic diabetes mellitus in human beings.
The quotient D/N when the diabetes is fully developed is 2.8. (MINKOWSKI.)	The quotient D/N when the diabetic condition was at its highest point was 2.0.	The quotient D/N on the average was over 3.0 and often values between 3.5 and 4 (now and then over 4).	The quotient D/N often over 3 (up to 3.65, Lusk).
Enormous rise in the metabolism of protein in hunger (3 and 4½ times as large as normally) and in excretion of salt.	Metabolism of protein in hunger not investigated.	Metabolism of protein in hunger somewhat increased (from quite slightly up to double).	Metabolism of protein in hunger inconsiderably increased.
Most often no ketonuria.	No ketonuria.	Considerable ketonuria.	Considerable ketonuria.

If we are to seek for the reason why these dogs have presented this new picture so divergent from the earlier known conditions, I think it is to be found in the animals' mode of life. As already stated, they did not get any meat. From the moment they were taken from the mother, as 6 weeks old puppies, they received only bread and milk. Also after the operation the dogs that were operated on when puppies got only bread and milk right up to the time when the glucosuria appeared, while the dog that was operated on when full-grown got nothing else but bread and milk before the operation. By means of the diet rich in carbo-hydrates the metabolism of these carnivorous animals was presumably »transformed», that is to say, the metabolic processes which may be assumed to be qualitatively alike for all mammals, are supposed to have been altered quantitatively, so that processes that formerly proceeded to a smaller extent or more slowly now proceed to a larger extent and more rapidly (which means that the velocity with which the processes proceed is the decisive factor from a quantitative standpoint), — or else processes that formerly proceeded more rapidly and to a larger extent have now in the new mode of life become superfluous and proceed on a smaller scale, a view which is in agreement with an explanation previously put forward by GEELMUYDEN (153). As mentioned in the introduction, dogs do not normally get acidosis in hunger. But if they are put on a carbo-hydrate diet for a long time and afterwards allowed to fast, they get acidosis and ketonuria [VON NOORDEN (42) p. 201]. And the Eskimos, as is well known, thrive excellently on a diet of meat and fat exclusively, wherefore we may assume that their metabolism also has been »transformed» to resemble that of the carnivori.

Such a »transformation» of the metabolism may be supposed to have taken place in these dogs. They have thereby acquired a metabolism very similar to that of human beings, and this new »normal» metabolism, on the operation being performed, reacts in such a way that there develops a condition such as has been described, and which both from a clinical and from a metabolic-pathological standpoint resembles in a high degree diabetes mellitus.

As constituting one point of difference between the experimental pancreatic diabetes and diabetes mellitus FALTA emphasizes also the circumstance that on administration of protein

to dogs with total pancreatic diabetes there arises an incongruence of the nitrogen-curve and the sugar-curve, since the apex of the sugar-curve comes long before that of the nitrogen-curve, whilst in diabetes mellitus the curves for the sugar and for the nitrogen run congruently. This matter has not been directly investigated in the case of these dogs. But after the investigations regarding hyperglycemia after feeding with protein this incongruence can easily be explained. The fact is that the blood-sugar curve after protein-feeding in pancreatic-diabetic dogs does not follow the course of the absorption. As soon as the sour contents of the stomach come down into the duodenum, the concentration of blood-sugar begins to increase (exactly the same after administration of protein and fat as after administration of water and bouillon and as on psychic secretion of gastric juice). It may be assumed that the sour contents of the stomach have, when absorbed, an action on the liver, and thus it is the absence of the alkaline pancreatic-juice that is the cause of the incongruence between the curves for sugar and nitrogen and not any difference in the metabolism. To this absence of pancreatic-juice in the intestines there may, moreover, in my opinion, be assigned an essential significance with respect to the progress of the experimental pancreatic diabetes. It is clear that when there constantly takes place such an injurious action on the liver, as is the case in pancreatic-diabetic dogs after the diabetic condition has arisen, there is in the case of these dogs an aggravating factor, which is not present in diabetes mellitus. The comparatively rapid progress of the chronic pancreatic diabetes in dogs, as compared with the progress of diabetes mellitus, can perhaps be explained in this manner.

A similar injurious action on the liver, resulting from the absorption of the sour contents of the intestine, can also be observed in partially depancreatized dogs, where the diabetic condition has not yet arisen. There comes a distinct increase of the blood-sugar, but of short duration and of minor extent and not accompanied by glucosuria. It seems that this state of affairs can only be explained by assuming that the internal function of the pancreas is maintained, and, in accordance with the explanation already given of the mechanism connected with the occurrence of hyperglycemia and glucosuria, it is probable that here also it is a question of velocity. Both in the dia-



betic and in the non-diabetic dog the action on the liver is the same, and in both cases hyperglycemia occurs, but the velocity with which the increased quantity of blood-sugar again disappears is decisive both for the further progress of the glycaemia and for the resulting glucosuria.

When the points of resemblance between this new form of pancreatic diabetes and diabetes mellitus have been so strongly emphasised in the foregoing pages, the point of difference here mentioned must also be clearly pointed out. The circumstance is most probably of essential significance in accounting for the comparatively rapid progress of the chronic pancreatic diabetes.

The difference in the manner of death must also be emphasised. None of the dogs died in coma. Death in coma has, however, as mentioned, been observed among dogs with pancreatic diabetes by ALLARD (49).

From a clinical standpoint the slight, medium-grade and grave forms of glucosuria, albuminuria and cataract, which were observed in both dogs, are of interest, but demand no further discussion.

### 3. Anatomy.

The observations made on dissection will be discussed with a view to the following points:

1. The anatomical basis for the internal function of the pancreas.

2. Anatomical indications for or against the connection of the other endocrine organs with the diabetic condition.

The investigators who regard an affection of the pancreas as the anatomical basis for diabetes are not all agreed as to whether that affection has its seat in the acini of the glandular parenchyma itself (acinous theory) or in the cells of LANGERHANS (insular theory) or both in the acini and in the islands (acino-insular theory).

The »acinous theory» has been propounded by v. HANSEMANN (142), (143), but has met with little support. The »insular theory» has the most adherents. The most important spokesmen for this theory are WEICHSELBAUM & STANGL (134), (135), OPIE (136), CECIL (138), LAGUESSE (139) and WEICHSELBAUM (140), (151), all of whom dwell upon the qualitative patholo-



gical-anatomical alterations of the islands of LANGERHANS in diabetes mellitus (sclerosis, hæmorrhagia, hyalin-degeneration, hydropic degeneration, leucocyte-infiltration), whilst HEIBERG (141) especially emphasizes the quantitative alterations, i. e., changes in the number of the islands of LANGERHANS. The »acino-insular» theory has found supporters in REITMANN (144). HERXHEIMER (145) and KARAKASCHEFF (146).

The *experiments* that have been carried out by the different investigators support the »insular theory». Thus, LAGUESSE has excised the ductus pancreaticus in rabbits and after 2, 3 and 4 years respectively, during which time the rabbits showed no sign of glucosuria, the animals were killed. The externally secreting portion of the pancreas had entirely disappeared, but the islands of LANGERHANS remained. KIRKBRIDE (149) attained the same results. ALLEN & MALLORY's experiments (22) also seem rather to favour the insular theory. MINKOWSKI (150) has in 1908 had the following experience: From 2 dogs the pancreas was removed and the duodenal portion subcutaneously transplanted, so that the external secretion continued unhindered. One dog got grave diabetes. In this dog the pancreatic juice was abundantly secreted the whole time from the subcutaneous remnant, which on microscopic examination proved to consist only of acini. The other dog got a very slight diabetes, the pancreatic juice was more sparingly secreted from the considerably diminished remnant of the pancreas, which on microscopic examination proved to contain normal LANGERHANS cell-groups in a sclerotic tissue.

The experiments recorded in this work, taken together with the findings made on dissection, support in the strongest manner the »insular theory». In the remnants of the pancreas in the diabetic dogs I and IV islands of LANGERHANS were *not* found, but on the other hand acini, which in one of the dogs (I) at any rate were in an actively secreting state. In the non-diabetic dogs II and III there were found only small remnants of acini, while in both dogs were found piles of cells resembling the cells in normal islands of LANGERHANS, and in one dog (II) there was considerable hyperplasia of these cells.

The experimental data for the »insular theory», which we have in the quoted works of LAGUESSE, KIRKBRIDE, ALLEN and MALLORY and MINKOWSKI, are thus supported and complemented by the observations that have been made in this work, since

on the one side we have diabetics with remnants of pancreas having no islands of LANGERHANS, but with acini, on the other side non-diabetics having islands of LANGERHANS, some of which are considerably hypertrophied, and only insignificant remnants of acini. The experimental proofs in favour of the »insular theory» have thereby become so numerous that we are entitled to believe that the anatomical basis for the internal secretion of the pancreas is to be found in the islands of LANGERHANS.

Here the question arises as to what importance these investigations have for the understanding of the pathogenesis of human diabetes.

Without wishing to regard these experimental facts as proving that diabetes mellitus is due to a diseased condition of the islands of LANGERHANS, one shall here mention that WEICHSELBAUM (140) has investigated 183 cases of diabetes and found in all of them undoubted pathological-anatomical alterations of the islands of LANGERHANS. The alterations comprised atrophy, sclerosis, hæmorrhagia, hyalin-degeneration, hydropic degeneration and fatty degeneration. And CECIL (138) has found anatomical lesions of the pancreas in more than 7/8ths of the 90 cases of diabetes examined. In such cases, where diabetes was associated with lesions of the pancreas, the islands of LANGERHANS showed constant pathological changes: sclerosis, hyalin-degeneration, leucocyte-infiltration. Similar observations were made by WEICHSELBAUM and STANGL (134), (135), OPIE (136) and LAGUESSE (139) whilst HEIBERG (141), (141a) as already mentioned, specially emphasizes changes in the number of the islands of LANGERHANS, while at the same time admitting the possibility of an initial stage with qualitative alterations. Thus he has seen WEICHSELBAUM's hydropic degeneration lead to a complete disappearance of islands. These pathological-anatomical observations, taken together with the experimental facts, speak strongly in favour of the opinion that the cause of diabetes is to be found in a disease of the pancreas and especially of the islands of LANGERHANS.

We must, however, here mention what the opponents of this pancreas-theory have to adduce. In the first place it is objected, that on dissection there can be found deep-working changes in the pancreas without diabetes. This objection is in accordance with our experimental results, which have shown that at least 6/7ths of the pancreas must be removed before there occurs

the slightest disturbance of the carbo-hydrate metabolism. Greater experimental deficiencies, however, produce diabetes, and with extensive necrosis of the pancreas in human beings diabetes has repeatedly been observed, for instance, quite recently by CARO and WINKLER (152). The other objection is this, that we often meet with diabetes without any changes in the pancreas. The exact investigations that have been carried out by WEICHELBAUM [loc. cit. (140)] and by CECIL [loc. cit. (138)] permit us, however, to suppose that a close examination of the islands with employment of suitable methodics will in general lead to acknowledgment of the existence of pathological changes. The small amount of tissue in the islands in comparison with the whole gland (HEIBERG estimates the total weight of the island-tissue at 2 or 3 g.) is no doubt a principal reason for the non-observation of pathological changes in this tissue.

The last question to be discussed is whether the findings made on dissection have yielded proofs for or against the assumption of an influence on the part of the other endocrine organs on the diabetic condition. The demonstration of the influence of extracts from certain organs on the carbo-hydrate metabolism between the endocrine organs has given birth to the hypothesis of a polyglandular origin for the diabetic condition. According to this view, of which the principal supporters are EPPINGER, FALTA and RUDINGER (157), the pancreas and parathyroidea are organs restrictive of metabolism, of which the hormones restrain the sympathetic and stimulate the para-sympathetic nerve-system. The chromaffine system, thyroidea and hypophysis are organs promoting metabolism, of which the hormones stimulate the sympathetic and restrain the para-sympathetic nerve-system. Between themselves the organs constituting these two groups mutually assist each other, but each organ in the one group acts restrictively upon the activity of any organ whatsoever in the other group.

Adrenal injections mobilise carbo-hydrates and fat, the effect being increased by administration of thyroideal substance and being weakened by extirpation of the thyroidea. Thyroideal substance increases the metabolism of protein, fat and salt, and it can produce glucosuria. Injection of hypophysis-extract can also cause glucosuria, and extirpation of the parathyroidea may bring about a decrease in the tolerance for glucose. Ac-

cording to this hypothesis the pancreas acts as the great restrictive apparatus.

In accordance with this hypothesis one should expect, when this great restrictive apparatus, the pancreas, is eliminated, to find anatomical indications of hyperfunction of the antagonistic organs. Such an observation would in the strongest manner support this polyglandular hypothesis, and we should then be forced to assign to these endocrine organs an essential importance with regard to the diabetic condition and to assume that there is an active co-operation on the part of these organs in the genesis of this condition.

The microscopical investigations that have been carried out in this work yield *no* indications in support of the polyglandular hypothesis.

In the adrenal glands the medulla presents no signs of hyperfunction.

The thyreoidea was found to be greatly hypertrophied both in diabetics and in non-diabetics. The hypertrophy cannot therefore be specific for diabetes. Such hypertrophy has also been observed by SWEET and ELLIS (158) after removal of the external function of the pancreas in extirpations of the duodenal portion.

The parathyreoidea and hypophysis show no certain changes.

The findings in dissection combined with the experimental results seem to assign to a primary insufficiency of pancreas the most important role in the genesis of all diabetic phenomena. The fact that these conditions can be aggravated or alleviated by action of the other endocrine organs ought, it would seem, to be regarded in the same way as we regard the action of pharmacological substances, and need not necessarily involve a supposition of an active »reciprocal action» between these organs and the pancreas.

After having for many years put the other endocrine organs in the foreground, one will probably have to return to the pancreas, and to regard this organ as the seat of the causative lesion.

And perhaps before very long the view will be generally accepted, which was first propounded by BOUCHARDAT (164), LANCÉREUX (165) and LAPIERRE (166), and which, before ever the experimental pancreatic diabetes was known, was so briefly



and concisely expressed by BAUMEL (167): »La cause du diabète n'est pas élastique, comme on l'a prétendu; elle est toujours due à une lésion, parfois macroscopique, souvent microscopique, d'autrefois simplement dynamique (action nerveuse ou circulatoire) du pancréas.»



## Protocols.

### Partially depancreatized dogs.

#### *Dog I.*

*Deerhound*, male, age  $3\frac{1}{2}$  months. Weight 3.70 kg.

Partial pancreatectomy  $16/10$  1916. Removal of the horizontal part and the extremity of the vertical part of pancreas. — Parts removed had a length of 15 cm. and weighed 12 g. Remnant  $1\frac{1}{2}$  cm., communicating with both ducts. — Vessels intact.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. cem.	Reduction-tests	Phenylhydrazin-test	"D" <sup>1</sup>	Glucose g. polarim.	Glucose g. Bang.	
$15/10$	3.70	130	—	—	0			$14/10$ 150 g. dogbiscuits.
$16/10$	3.70	340	—	—	0			$15/10$ 190 g. dogbiscuits. $16/10$ partial pancreatectomy.
$17/10$	3.60	160	—	—	— 0.3			$16/10$ no food. $17/10$ no vomiting. Lively.
$18/10$	3.57	280	—	—	— 0.1			$17/10$ 100 g. dogbiscuits.
$19/10$	3.53	435	+	+	+ 0.1	0.41	1.08	$18/10$ 750 ccm. skim-milk.
$20/10$	3.55	690	+	+	+ 1.0	6.53	7.52	$19/10$ 1000 ccm. skim-milk.
$21/10$	3.60	60	—	—	— 0.2			$20/10$ 150 g. dogbiscuits.
$22/10$	3.65	150	—	—	— 0.1			$21/10$ 150 g. dogbiscuits.
$23/10$	3.60	130	—	—	— 0.1			$22/10$ 150 g. dogbiscuits.
$24/10$	3.60	85	—	—	— 0.15			$23/10$ 150 g. dogbiscuits.
$25/10$	3.60	430	—	—	— 0.15			$24/10$ 5 g. glucose with stomach-tube, 250 g. minced horse-meat.

<sup>1</sup> The values of  $\alpha$  correspond to a tube of 20 cms length.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduc- tion- tests	Phenyl- hydrazin- test	"D	Glucose g. potarim.	Glucose g. Bang	
26/10	3.65	430	—	—	+ 0.2			25/10 7 g. glucose, 250 g. minced horse-meat.
27/10	3.70	310	—	—	+ 0.1			26/10 10 g. glucose, 250 g. minced horse-meat.
28/10	3.75							Vomiting yesterday after having eaten the collodium-bandage.
29/10	3.80	230	+	+	+ 0.2	0.87	1.19	28/10 20 g. glucose, 250 g. minced horse-meat.
30/10	3.85	370	+	+	+ 0.6	4.37	5.21	29/10 25 g. glucose, 250 g. minced horse-meat.
								30/10 Dog with-drawn from cage. Gets hereafter every day 200 g. bread and 500 ccm. skim-milk.
10/11	5.05	375	—	—	— 0.2			9/11 27 g. glucose, 300 g. minced horse-meat.
11/11	5.05	485	+	+	+ 0.7	6.3	6.49	10/11 32.5 g. glucose, 300 g. minced horse meat.
12/11	4.97	630	—	—	— 0.1			11/11 400 g. horse meat.
13/11	5.05	450	—	—	— 0.15			12/11 400 g. horse-meat.
22/11	5.70	820	+	+	+ 0.1	1.55	2.05	21/11 39 g. glucose, 390 g. minced horse-meat.
23/11	5.75	685	+	+	+ 0.15	1.95	2.09	22/11 39 g. glucose, 390 g. minced horse-meat.
24/11	5.85	440	—	—	— 0.2			23/11 500 g. horse-meat.
3/12	6.90	960	—	—	— 0.2			2/12 45.5 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
4/12	7.00	915	—	—	— 0.2			3/12 45.5 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
5/12	7.17	1005	+	+	+ 0.2	1.89	2.66	4/12 60 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduc- tion- tests	Phenyl- hydrazin- test	$\alpha_D$	Glucose by polarim.	Glucose BANG	
6/12	7.30	790	+	+	+ 0.3	2.24	2.65	5/12 60 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
7/12	7.40	980	+	+	+ 0.25	2.50	7.22	6/12 80 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
8/12	7.50	870	+	+	+ 0.17	6.59	7.09	7/12 80 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
9/12	7.75	915	+	+	+ 1.7	14.82	13.17	8/12 100 g. glucose, 500 g. minced horse-meat. With-drawn from the cage.
17/11	10.60	960	—	—	— 0.1			16/1 100 g. glucose, 600 g. minced horse-meat.
18/1	11.05	980	—	—	— 0.1			17/1 120 g. glucose, 600 g. minced horse-meat.
12/3	15.00	240	—	—	— 0.15			12/3 750 ccm. skim-milk, 300 g. bread.
20/3	15.45	1330	—	—	0			19/3 80 g. glucose, 650 g. minced horse-meat.
21/3	15.60	1720	+	+	0	trace	0.79	20/3 100 g. glucose, 650 g. minced horse-meat.
22/3	15.70	1530	+	+	+ 0.55	7.95	7.95	21/3 130 g. glucose, 650 g. minced horse-meat.
23/3	15.70	1420	+	+	+ 0.4	5.20	5.37	22/3 115 g. glucose, 650 g. minced horse-meat.
12/4	16.80	1270	+	+	+ 0.15	1.70	3.05	11/4 740 ccm. skim-milk, 450 g. bread.
13/4	16.80	1400	+	+	+ 0.94	13.16	12.60	12/4 1000 ccm. skim-milk, 450 g. bread.
17/4	17.20	1345	+	+	+ 2.9	36.90	38.50	16/4 1000 ccm. skim-milk, 450 g. bread.
21/4	16.80	1465	—	—	— 0.1			20/4 80 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
27/4	16.55	1020	—	—	— 0.2			26/4 500 g. bread.
28/4	16.70	745	—	—	— 0.2			27/4 500 g. bread.

Date	Weight kg.	U r i n e.						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduction-tests	Phenyl-hydrizin-test	"D	Glucose g. polarim.	Glucose g. BANG	
29/4	16.65	860	+	+	+ 0.25			28/4 500 g. bread.
1/5	16.75	1795	—	—	— 0.6	10.23	10.95	30/1 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
3/5	16.60	690	+	+	+ 2.0	13.07	14.21	2/5 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
9/5	16.95	940	+	+	+ 1.35	12.03	12.12	8/5 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
4/6	16.40	1190	+	+	+ 0			3/6 350 g. bread, 500 ccm. skim-milk.
5/6	16.40	1100	—	—	0			4/6 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
14/6	16.25	1040	—	—	0			13/6 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
27/6	16.00	1630	—	—	0			26/6 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
1/7	15.85	1570	+	+	0	trace		30/6 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
3/8	15.85	2230	+	+	+ 5.7	119.97		2/8 400 g. bread, 500 ccm. skim-milk.

Date	Weight kg.	U r i n e								Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone, Diabetic acid.	
4/8	11.85	2030 D.1800	1023	3.40	69.02	15.34	0.72	4.49	—	3/8 500 g. horse-meat, 30 g. fat (emul- sion) 1850 ccm. water.
5/8	11.70	1375 D.1150	1026	3.69	50.73	14.92	1.23	3.40	—	4/8 500 g. horse-meat, 30 g. fat meat, 1200 ccm. water.
6/8	11.70	1680 D.1440	1024	3.40	57.12	18.22	1.17	3.13	—	5/8 500 g. horse-meat, 40 g. fat, 1400 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone, Diacetic acid.	
7/8	11.80	1875 D.1520	1021	2.93	54.93	17.32	1.29	3.17	—	6/8 500 g. horse-meat, 40 g. fat, 1350 ccm. water.
8/8	11.75	1870 D.1565	1021	2.98	55.72	18.70	1.24	2.97	+	7/8 500 g. horse-meat, 40 g. fat, 1200 ccm. water.
9/8	11.80	1405 D.1120	1018	2.46	34.56	12.29	1.25	2.85	+	8/8 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1050 ccm. water.
10/8	11.80	1470 D.1140	1019	2.36	34.69	12.60	1.03	2.75	+	9/8 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1110 ccm. water.
11/8	11.80	1275 D.950	1021	2.36	30.08	11.69	0.99	2.57	+	10/8 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1000 ccm. water.
12/8	11.80	1165 D.825	1021	2.93	34.12	10.07	0.92	3.38	+	11/8 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 770 ccm. water.
13/8	11.80	1515 D.1125	1015	2.08	31.51	10.23	0.74	3.08	+	12/8 200 g. horse-meat, 22 g. casein, 70 g. fat, 860 ccm. water.
14/8	11.80	1310 D.1120	1019	2.55	33.40	10.31	0.82	3.23	+	13/8 200 g. horse-meat, 22 g. casein, 70 g. fat, 1040 ccm. water.
15/8	11.80	1320 D.1110	1018	2.46	32.47	10.30	0.72	3.15	+	14/8 200 g. horse-meat, 22 g. casein, 70 g. fat, 990 ccm. water.
16/8	11.80	1260 D.960	1020	2.60	32.76	10.98	0.82	2.98	+	15/8 100 g. horse-meat, 44 g. casein, 70 g. fat, 1050 ccm. water.
17/8	11.80	1270 D.920	1020	2.55	32.38	10.25	0.91	3.15	+	16/8 66 g. casein, 70 g. fat, 1050 ccm. water.
18/8	11.80	1495 D.1240	1018	2.36	35.28	10.19	1.33	3.46	+	17/8 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1100 ccm. water.
19/8	11.60	1535 D.1240	1016	2.08	31.92	9.67	1.37	3.30	+	18/8 200 g. horse-meat, 22 g. casein, 1220 ccm. water, 70 g. fat.



Date	Weight kg.	U r i n e							Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D/N	
20/s	11.65	1665 D.1235	1017	3.31	55.11	9.84	1.61	+	19/s 300 g. horse-meat, 22 g. casein, 31 g. lactose, 1180 ccm. water, 70 g. fat.
21/s	11.70	1685 D.1230	1017	3.40	57.29	9.67	1.66	+	20/s 200 g. horse-meat, 22 g. casein, 31 g. lactose, 70 g. fat, 1380 ccm. wa- ter.
22/s	11.70	1600 D.1250	1021	3.69	59.04	10.19	1.72	+	21/s 200 g. horse-meat, 22 g. casein, 31 g. lactose, 70 g. fat, 1270 ccm. water.
23/s	11.65	1710 D.1350	1020	3.55	60.70	10.53	1.62	+	22/s 300 g. horse-meat, 31 g. lactose, 70 g. fat, 1330 ccm. water.
24/s	11.60	1790 D.1320	1021	3.50	62.65	10.90	1.89	+	23/s 300 g. horse-meat, 31 g. lactose, 70 g. fat, 1280 ccm. water.
25/s	11.60	1740 D.1395	1021	3.50	60.90	10.47	1.95	+	24/s 300 g. horse-meat, 31 g. lactose, 70 g. fat, 1420 ccm. water.
26/s	11.50	1775 D.1490	1022	3.50	62.12	10.37	1.83	+	25/s 200 g. horse-meat, 70 g. fat, 630 ccm. skim-milk, 850 ccm. water.
27/s	11.60	1510 D.1735	1024	3.97	59.04	10.46	1.86	+	26/s 200 g. horse-meat, 70 g. fat, 630 ccm. skim-milk, 1250 ccm. water.
28/s	11.60	1800 D.1400	1021	3.24	58.32	10.01	1.84	+	27/s 200 g. horse-meat, 70 g. fat, 630 ccm. skim-milk, 930 ccm. water.
29/s	11.55	1550 D.1250	1018	2.22	34.41	10.63	1.89	+	28/s 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1170 ccm. water.
30/s	11.50	1585 D.1130	1018	1.99	31.54	10.39	2.19	+	29/s 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1100 ccm. water.
31/s	11.55	1180 D.1010	1022	2.79	32.92	9.49	1.97	+	30/s 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1015 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e							Acetone, Diacetic acid.	Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N %	NH <sub>3</sub> g.	D N		
1 <sub>9</sub>	11.75	1175 D.900	1022	2.98	35.01	10.19	1.92	3.43	+	31 <sub>8</sub> 200 g. horse-meat, 22 g. ovalbumen, 70 g. fat, 855 ccm. water.
2 <sub>9</sub>	11.50	1410 D.1185	1022	2.69	37.92	11.26	2.04	3.36	+	1 <sub>9</sub> 200 g. horse-meat, 22 g. ovalbumen, 70 g. fat, 1200 ccm. water.
3 <sub>9</sub>	11.40	1225 D.955	1017	1.98	24.26	7.25	1.81	3.34	+	2 <sub>9</sub> 200 g. horse-meat, 22 g. ovalbumen, 70 g. fat, 1040 ccm. water.
4 <sub>9</sub>	11.25	1)1040 825		1.94 0.52	24.46	9.18		2.66	+	3 <sub>9</sub> 300 g. horse meat, 70 g. fat. 1) Urine in the drink- water.
5 <sub>9</sub>	11.20	1970 D.1550	1015	1.75	34.47		2.20		+	4 <sub>9</sub> 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1550 ccm. water.
6 <sub>9</sub>	11.10	1775 D.1470	1015	1.99	35.32	9.75	2.02	3.62	+	5 <sub>9</sub> 200 g. horse-meat, 22 g. gelatine, 70 g. fat, 1420 ccm. water.
7 <sub>9</sub>	11.00	1925 D.1630	1015	1.84	35.42	9.30	2.36	3.80	+	6 <sub>9</sub> 200 g. horse-meat, 22 g. gelatine, 70 g. fat, 1700 ccm. water.
8 <sub>9</sub>	10.80	1970 D.1700	1016	1.84	36.24	11.30	2.41	3.20	+	7 <sub>9</sub> 200 g. horse-meat, 22 g. gelatine, 70 g. fat, 1660 ccm water.
9 <sub>9</sub>	10.85	1630 D.1050	1017	2.08	33.90	9.81	2.33	3.46	+	8 <sub>9</sub> 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 1000 ccm. water.
10 <sub>9</sub>	10.90	3120 D.1980		2.65	82.68	13.32	2.49		+	9 <sub>9</sub> 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 50 g. glucose, 1900 ccm. water.
11 <sub>9</sub>	10.45	3575 D.2975	1020	3.79	135.49	13.01	3.14		+	10 <sub>9</sub> 300 g horse-meat, 70 g. fat, 100 g, glucose, 2800 ccm. water.
12 <sub>9</sub>	10.50	3050 D.2450	1011	1.37	41.78	13.23	2.61	3.15	+	11 <sub>9</sub> 300 g. horse-meat, 70 g. fat, 2400 ccm. water.
13 <sub>9</sub>	10.65	3170 D.2680	1020	2.79	88.44	27.95	3.12	3.16	+	12 <sub>9</sub> 1200 g. horse- meat, 2500 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N. to	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone, Di-acetic acid.	
14/9	10.60	3025 D.2650	1022	2.22	67.15	14.82	2.72	4.53	+	18/9 1200 g. horse- meat, 1710 ccm. water. Withdrawn from the cage.
18/9	9.60	1280 D.1000	1010	1.18	15.10	4.03	1.40	3.74	+	17/9 No food, 1000 ccm. water.
19/9	9.50	1590 D.960	1005	0.28	4.45	4.11	1.13	1.82	+	18/9 No food, 1100 ccm. water.
20/9	9.70	1210 D.980	1006	0.14	1.69	3.34	0.97		+	19/9 150 g. fat, 1160 ccm. water.
21/9	9.40	1050 D.790	1005	0	sugar- free	2.42	0.79		+	20/9 200 g. fat, 630 ccm. water.
22/9	9.20	635 D.475	1007	0	trace	2.20	0.58		+	21/9 No food, 560 ccm. water.
23/9	9.35	900 D.650	1007	0.18	1.71	3.59	0.76		+	22/9 100 g. horse-meat, 120 g. fat, 760 ccm. water.
24/9	9.55	800 D.610	1008	0	trace	3.58	0.75		+	23/9 100 g. horse-meat, 120 g. fat, 980 ccm. water.
25/9	9.65	995 D.580	1007	0	trace	2.75	0.58		+	24/9 100 g. horse-meat, 120 g. fat, 560 ccm. water.
26/9	9.75	1000 D.850	1011	0.56	5.60	4.83	0.62	1.16	+	25/9 200 g. horse-meat, 120 g. fat, 700 ccm. water. With- drawn from the cage.
3/10	9.65	1210	1005	0.19	2.30				+	2/10 120 g. fat, wa- ter.
4/10	9.60	970	1006	0	trace	2.10	0.77		+	3/10 120 g. fat, 810 ccm. water.
5/10	9.50	1650 D.1270		0.47	7.75	5.43	1.65	1.42	Total- aceton 1.94 g. ++	4/10 200 g. horse-meat, 120 g. fat, 1230 ccm. water.
6/10	9.60	1650 D.1450	1013	0.75	12.37	6.17	2.01	2.00	2.38 ++	5/10 200 g. horse-meat, 120 g. fat, 1780 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D/N	Total Ace- tone g.		
7 <sup>10</sup>	9.35	1760 D.1500	1012	0.75	13.20	6.95	1.76	1.89	2.01 ++	+	6 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1600 ccm. wa- ter.
8 <sup>10</sup>	9.00	2100 D.2010	1011	1.08	22.68	8.96	1.97	2.52	1.42 ++	+	7 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 2150 ccm. wa- ter.
9 <sup>10</sup>	8.85	1960 D.1680	1010	1.04	20.38	7.81	1.25	2.60	0.91 ++	+	8 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.1 g. Hypophy- sis sicc., 1900 ccm. water.
10 <sup>10</sup>	8.80	1220 D.1110	1015	1.46	17.81	6.81	1.10	2.61	0.79 ++	+	9 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.1 g. Hypophy- sis sicc., 1150 ccm. water.
11 <sup>10</sup>	8.80	1180 D.900	1015	1.75	20.65	7.43	1.17	2.76	0.60 +	+ slight	10 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.1 g. Hypophy- sis sicc., 1050 ccm. water.
12 <sup>10</sup>	8.80	1200 D.900	1012	1.23	14.76	6.34	1.02	2.32	0.69 +	+ slight	11 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.2 g. Hypophysis sicc., 980 ccm. water.
13 <sup>10</sup>	8.80	1260 D.910	1011	0.90	11.34	6.35	1.06	1.78	0.59 +	+ slight	12 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.2 g. Hypophy- sis sicc., 1000 ccm. water.
14 <sup>10</sup>	8.90	1230 D.650	1009	0.61	7.50	5.38	0.96	1.37	0.41 +	+ trace	13 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.2 g. Hypophy- sis sicc., 760 ccm. water.
15 <sup>10</sup>	8.90	1020 D.730	1010	0.65	6.63	4.89	0.73	1.15	0.34 +	+ trace	14 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.3 g. Hypophy- sis sicc., 810 ccm. water.
16 <sup>10</sup>	9.00	1170 D.860	1011	0.85	9.94	5.40	0.90	1.84	0.60	+ slight	15 <sup>10</sup> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.3 g. Hypophy- sis sicc., 930 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N %	NH <sub>3</sub> g.	D N	Total Ace- tone g.		
17/10	9.05	1320 D.830	1009	0.70	9.24	5.49	1.04	1.65	0.66	+	16 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat. 0.3 g. Hypophy- sis sicc., 930 ccm. water.
18/10	9.15	1460 D.950	1010	0.94	13.72	6.23	1.06	2.20	0.95	+	17 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.4 g. Hypophy- sis sicc., 950 ccm. water.
19/10	9.10	1070 D.750	1014	1.08	11.55	5.99	1.37	1.92	0.88	+	18 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.4 g. Hypophy- sis sicc., 730 ccm. water.
20/10	9.05	1345 D.980	1015	1.23	16.54	7.81	1.84	2.14	1.18	+	19 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 0.7 g. Hypophy- sis sicc., 870 ccm. water.
21/10	8.95	1085 D.880	1015	1.37	14.86	6.30	1.53	2.35	1.02	+	20 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1.0 g. Hypophy- sis sicc., 950 ccm. water.
22/10	8.95	1560 D.1340	1013	1.37	21.37	7.26	2.00	2.94	1.42	+	21 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1.0 g. Hypophy- sis sicc., 1260 ccm. water.
23/10	8.80	1530 D.1150	1011	1.13	17.28	5.83	1.64	2.96	1.19	+	22 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1200 ccm. water.
24/10	8.90	1300 D.1030	1014	1.32	17.16	6.46	1.59	2.64	1.24	+	23 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1280 ccm. wa- ter.
25/10	8.75	1260 D.1100	1012	1.04	13.10	5.64	1.58	2.32	1.09	+	24 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1000 ccm. water.
26/10	8.85	1200 D.1200	1012	0.85	10.20				1.28	+	27 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1300 ccm. water. Withdrawn from the cage. — Gets 500 g. minced horse-meat daily.



Date	Weight kg.	U r i n e.									Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Total Ace- tone g.	Alb.	
16 <sub>1</sub> 18	7.80	1030	1014	1.13	11.64	5.91	1.71	1.97	++	+	15 <sub>1</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1030 ccm. water.
17 <sub>1</sub>	7.70	1250	1014	0.94	11.75	4.55	2.00	2.58	++	+	16 <sub>1</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1270 ccm. water.
18 <sub>1</sub>	7.60	720	1017	1.27	9.14	3.88		2.36	++	+	17 <sub>1</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 540 ccm. water.
19 <sub>1</sub>	7.60	1140	1027	2.84	32.37	10.05		3.12	++	+	18 <sub>1</sub> 500 g. horse- meat, 120 g. fat, 1260 ccm. water.
20 <sub>1</sub>	7.60	910	1030	3.69	33.57	11.65		2.88	++	+	19 <sub>1</sub> 500 g. horse- meat, 120 g. fat, 740 ccm. water.
21 <sub>1</sub>	7.55	950	1027	3.40	32.30	10.00		3.23	++	+	20 <sub>1</sub> 500 g. horse- meat, 120 g. fat, 740 ccm. water. Withdrawn from the cage.

For the first 14 days the dog gets 700 g. minced horse-meat. Thereafter it gets in addition 50 g. emulsified fat (emulsified with 10 ccm. 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-solution). Thereby it gains steadily in weight, becomes more lively and buoyant, whereas at the end of the preceding period it was almost cachectic. In the course of 1 month it gains 1 kg. in weight.

Date	Weight kg.	U r i n e							Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D/N	
2/3	8.20	1730	1021	2.08	35.98	14.53	3.43	2.47	1/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 1600 ccm. water.
3/3	8.15	1760	1021	2.27	39.95	14.90	3.26	2.68	2/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 1670 ccm. water.
4/3	8.00	1350	1022	2.17	29.29	13.79	2.63	2.12	3/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 1170 ccm. water.
5/3	8.15	1210	1025	2.74	33.15	14.18	1.36	2.05	4/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 5 g. 1260 ccm. water.
6/3	8.20	1590	1021	1.98	35.45	14.80	2.21	2.66	5/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 5 g. 1420 ccm. water.
7/3	8.50	1300	1025	2.65	34.45				6/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 5 g. 1250 ccm. water.
8/3	8.35	1430	1025	3.50	50.05				7/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 1340 ccm. water.
9/3	8.50	1070	1031	4.68	50.07				8/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 1070 ccm. water.
10/3	8.50	1340	1027	3.17	42.47				9/3 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 1020 ccm. water.

13/3. Diarrhoea. Does not eat.

14/3. Does not eat.

15/3. Moping, feeble. Drinks only a little water. No defecation.

16/3. Lies without moving. Fully conscious. Will eat nothing. No defecation. Has eaten nothing since 12/3. Extremely feeble. Died in the course of the evening.

*Dog II.**Deerhound*, female, age 4 months. Weight 4.75 kg.

Partial pancreatectomy <sup>8</sup>/<sub>11</sub> 1916. Removal of the vertical part and the greater part of the horizontal part of pancreas. Remnant 3 cm. (processus lienalis). Part removed had a length of 20 cm. and weighed 14.5 g. Vessels intact.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduction-tests	Phenylhydrazin-test	"D	Glucose g. polarim.	Glucose g. Bang	
<sup>9</sup> / <sub>11</sub>	4.55		—	—	0			<sup>8</sup> / <sub>11</sub> Operation. 250 ccm. water.
<sup>10</sup> / <sub>11</sub>	4.40	595	—	—	— 0.1			<sup>9</sup> / <sub>11</sub> 250 ccm. skim-milk.
<sup>11</sup> / <sub>11</sub>	4.35		+	+		+		<sup>10</sup> / <sub>11</sub> 500 ccm. skim-milk.
<sup>12</sup> / <sub>11</sub>	4.47	400	—	—	0			<sup>11</sup> / <sub>11</sub> 400 g. horse-meat.
<sup>17</sup> / <sub>11</sub>	4.15	405	+	+	+ 0.3	1.13	1.26	<sup>16</sup> / <sub>11</sub> 100 g. bread, 600 ccm. skim-milk.
<sup>22</sup> / <sub>11</sub>	4.10	830	+	+	+ 0.1	1.56	2.28	<sup>21</sup> / <sub>11</sub> 28 g. glucose with stomach-tube, 280 g. minced horse-meat.
<sup>23</sup> / <sub>11</sub>	4.25	790	+	+	+ 0.1	1.50	1.97	<sup>22</sup> / <sub>11</sub> 28 g. glucose, 280 g. minced horse-meat.

In the beginning of December the dog got severe gastro-enteritis, which lasted 2 or 3 weeks.

<sup>17</sup> / <sub>1</sub>	6.00	750	+	+	+ 0.1	1.42	1.72	<sup>16</sup> / <sub>1</sub> 60 g. glucose, 350 g. minced horse-meat.
<sup>18</sup> / <sub>1</sub>	6.10	870	+	+	+ 0.9	7.42	7.70	<sup>18</sup> / <sub>1</sub> 80 g. glucose, 350 g. minced horse-meat.
<sup>13</sup> / <sub>3</sub>	8.30	1380	+	+	0			<sup>12</sup> / <sub>3</sub> 350 g. bread, 750 ccm. skim-milk.
<sup>27</sup> / <sub>3</sub>	8.50	1750	—	—	0		0.96	<sup>26</sup> / <sub>3</sub> 80 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
<sup>28</sup> / <sub>3</sub>	8.45	1640	+	+	+ 0.6	6.36	6.56	<sup>27</sup> / <sub>3</sub> 100 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.
<sup>29</sup> / <sub>3</sub>	8.50	1970	+	+	+ 0.5	9.32	9.48	<sup>28</sup> / <sub>3</sub> 115 g. glucose, 500 g. minced horse-meat.



Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduction-tests	Phenyl-hydrazin-test	(d)	Glucose g. polarim.	Glucose g. BANG.	
14/4	12.30	1250	+	+	+ 0.6	7.00		13/4 100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
7/5	12.00	1170	+	+	+ 0.5	5.52		6/5 75 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
11/5	12.20		+	+		7.83		10/5 50 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduction-tests	Phenyl-hydrazin-test		Glucose g. polarim.		
12/5	12.30		+	+		1.36	11/5	25 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
13/5	12.35		+	+		0.47	12/5	20 g. glucose, 700 g. minced horse meat.
14/5	12.40		—	—			13/5	15 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
16/5	12.70		+	+		0.48	15/5	20 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
24/5	12.50		+	+		0.29	22/5	15 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
25/5	12.60		—	—			24/5	10 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
26/5	12.70		+	+		16.82	25/5	100 g. glucose, 700 g. minced horse-meat.
29/5	12.70	880	—	—			28/5	100 g. starch (200 g. bread), 200 g. minced horse-meat.
31/5	12.60	620	—	—			30/5	200 g. starch (400 g. bread).
4/6	12.70		+	+		0.23	3/6	10 g. glucose, 700 g. minced horse meat.
6/6	12.70	790	+	+		trace	5/6	200 g. starch (400 g. bread).



Date	Weight kg.	U r i n e					Remarks
		Quant. ccm.	Reduc- tion- tests	Phenyl- hydrazin- test	"D)	Glucose g. polarim.	
<sup>8</sup> / <sub>6</sub>	12.75	960	—	—			<sup>7</sup> / <sub>6</sub> 1000 g. horse-meat.
<sup>11</sup> / <sub>6</sub>	13.00		—	—			<sup>10</sup> / <sub>6</sub> 5 g. glucose, 700 g. minced horse meat.
<sup>12</sup> / <sub>6</sub>	13.00		+	+	0.2	1.22	<sup>11</sup> / <sub>6</sub> 200 g. starch, (400 g. bread).
<sup>14</sup> / <sub>6</sub>	Relaparatomy. Killed. Dissection.						

## Dog III.

*Foxterrier*, female, age 5½ months. Weight 4.90 kg.

Partial pancreatectomy <sup>3</sup>/<sub>7</sub> 1917. Removal of the horizontal part and the greater part of the vertical part of pancreas. Remnant 1½ cm. (caput.). Parts removed had a length of 9.5 cm. together and weighed 7.2 g.

Date	Weight kg.	U r i n e					Remarks.
		Quant. ccm.	Reduc- tion- tests	Phenyl- hydrazin- test	"D)	Glucose g. polarim.	
<sup>3</sup> / <sub>7</sub>	4.90						<sup>3</sup> / <sub>7</sub> Operation.
<sup>19</sup> / <sub>7</sub>	3.90	855 D:420	—	—	0		<sup>18</sup> / <sub>7</sub> 350 g. horse-meat, 400 ccm. water.
<sup>23</sup> / <sub>7</sub>	3.90	1850 D.1420	+	+	+ 0.4	7.03	<sup>22</sup> / <sub>7</sub> 1000 ccm. skim-milk.
<sup>24</sup> / <sub>7</sub>	3.95	950 D.770	+	+	+ 0.5	4.46	<sup>23</sup> / <sub>7</sub> 1000 ccm. skim-milk.
<sup>25</sup> / <sub>7</sub>	4.05	805 D.475	+	+	+ 0.3	2.25	<sup>24</sup> / <sub>7</sub> 500 ccm. skim-milk, 70 g. bread, 130 ccm. water.
<sup>26</sup> / <sub>7</sub>	4.00	1255 D.550	+	+	+ 0.1	1.13	<sup>25</sup> / <sub>7</sub> 500 ccm. skim-milk, 70 g. bread, 200 ccm. water.
<sup>27</sup> / <sub>7</sub>	3.95	670 D.385	+	+	+ 0.2	1.20	<sup>26</sup> / <sub>7</sub> 500 ccm. skim-milk, 70 g. bread, 130 ccm. water.
<sup>1</sup> / <sub>8</sub>	3.80	470 D.375	—	—	0		<sup>31</sup> / <sub>7</sub> 250 ccm. skim-milk, 150 g. bread, 250 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e					N g.	Remarks
		Quant. ccm.	Reduction- tests	Phenyl- hydrazin- test	"D	Glucose & polarim.		
2/8	3.85	510 D.460	—	—	0			1/8 250 ccm. skim- milk, 150 g. bread, 250 ccm. water.
4/8	3.85	175 D.125	—	—	0			3/8 250 ccm. skim- milk, 250 g. bread, 250 ccm. water.
5/8	3.95	480 D.290	—	—	0			4/8 250 ccm. skim- milk, 250 g. bread, 250 ccm. water.
7/8	3.80	415 D.310	—	—	0		8.50	7/8 10 g. glucose, 300 g. horse-meat, 110 ccm. water.
9/8	3.80	435 D.320	—	—	0		8.48	8/8 20 g. glucose, 300 g. horse-meat, 200 ccm. water.
10/8	3.80	440 D.300	—	—	0		8.83	9/8 30 g. glucose, 300 g. horse-meat, 300 ccm. water.
13/8	3.90	385 D.220	—	—	0		8.41	12/8 40 g. glucose, 300 g. horse-meat, 90 ccm. water.
14/8	3.95	450 D.315	—	—	0		8.75	13/8 50 g. glucose, 300 g. horse-meat, 260 ccm. water.
15/8	3.95	250 D.250	+	+	+ 2.40	5.67	7.94	14/8 50 g. lactose, 300 g. horse-meat, 110 ccm. water.
16/8	4.00	360 D.225	—	—	0		7.30	15/8 60 g. glucose, 300 g. horse-meat, 170 ccm. water.
17/8	4.00	300 D.250	+	+	+ 2.0	5.61	8.50	16/8 60 g. lactose, 300 g. horse-meat, 230 ccm. water.
18/8	4.00	445 D.300	—	—	0		8.95	17/8 60 g. glucose, 300 g. horse-meat, 140 ccm. water.
19/8	4.10	535 D.260	—	—	0		8.20	18/8 70 g. glucose, 300 g. horse-meat, 250 ccm. water.
20/8	4.15	425 D.280	+	+	+ 1.6	6.41	8.41	19/8 70 g. lactose, 300 g. horse-meat, 300 ccm. water.
21/8	4.25	500 D.270	—	—	0		8.89	20/8 80 g. glucose, 300 g. horse-meat, 270 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Reduction- tests	Phenyl- hydrazin- test	$\alpha_D$	Glucose g. polarim.	N g.	
22 <sub>7</sub>	4.25	645 D.320	+	+	+ 1.4	8.51	8.00 <sup>21<sub>8</sub></sup>	80 g. lactose, 300 g. horse-meat, 490 ccm. water.
23 <sub>7</sub>	4.30	510 D.275	—	—	0		8.74 <sup>22<sub>8</sub></sup>	90 g. glucose, 300 g. horse-meat, 140 ccm. water.
24 <sub>7</sub>	4.35	570 D.300	—	—	0		8.22 <sup>23<sub>8</sub></sup>	100 g. glucose, 300 g. horse-meat, 40 ccm. water.
25 <sub>7</sub>	4.35	1130 D.1130	+	+	+ 0.8	8.47	7.75 <sup>24<sub>8</sub></sup>	1600 cm <sup>3</sup> skim- milk, 37 g. horse- meat (cfr. <sup>22</sup> / <sub>s</sub> ).
25 <sub>10</sub>	5.80	730 D.340	—	+	0	trace	8.36 <sup>24<sub>10</sub></sup>	100 g. glucose, 300 g. horse-meat.
28 <sub>5</sub> 18	7.70		—	—		2.49	<sup>27</sup> / <sub>5</sub>	100 g. glucose, 300 g. horse-meat.
29 <sub>5</sub>	7.75	520	+	+	0		<sup>28</sup> / <sub>5</sub>	75 g. glucose, 300 g. horse-meat, 480 ccm. water.
10 <sub>7</sub>	8.80	785	+	+	0.45	3.37	<sup>9</sup> / <sub>7</sub>	100 g. glucose, 500 g. minced horse meat, 700 ccm. water.
12 <sub>7</sub>	8.85	690	+	+	0.2	1.24	<sup>11</sup> / <sub>7</sub>	75 g. glucose, 500 g. minced horse- meat, 475 ccm. water.
13 <sub>7</sub>	8.85	250	+	+	0.2	0.45	<sup>12</sup> / <sub>7</sub>	60 g. glucose, 500 g. minced horse- meat, 300 ccm. water.
15 <sub>7</sub>	8.90	450	+	+	0	trace	<sup>14</sup> / <sub>7</sub>	50 g. glucose, 500 g. minced horse- meat, 350 ccm. water.
16 <sub>7</sub>	8.80	465	—	—	0		<sup>15</sup> / <sub>7</sub>	40 g. glucose, 500 g. minced horse- meat, 350 ccm. water.
							<sup>16</sup> / <sub>7</sub>	Killed.

## Dog IV.

*Deerhound*, female, age 9 months. Weight 13.75 kg.

Partial pancreatectomy <sup>18</sup>/<sub>4</sub> 1917. The horizontal part and the extremity of the vertical part removed. Remnant (caput) 1 1/2 cm. Parts removed: length 18 cm., weight 18.5 g. Vessels intact.

Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks
		Quant. ccm.	Reduction-tests	Phenylhydrazine-test	"(1)"	Glucose F. polarim	Glucose F. BANG.	
<sup>13</sup> / <sub>4</sub>	13.70	1325	—	—	0			<sup>12</sup> / <sub>4</sub> 150 g. glucose, 600 g. minced horse-meat.
<sup>19</sup> / <sub>4</sub>	12.90	870	—	—	0			<sup>18</sup> / <sub>4</sub> Operation.
<sup>20</sup> / <sub>4</sub>	12.75	1165	—	—	— 0.1			<sup>19</sup> / <sub>4</sub> No food.
<sup>21</sup> / <sub>4</sub>	12.50	1410	+	+	+ 0.85	11.28	11.84	<sup>20</sup> / <sub>4</sub> 500 ccm. skim-milk + water.
<sup>22</sup> / <sub>4</sub>	12.50	1230	+	+	+ 3.1	36.04	34.80	<sup>21</sup> / <sub>4</sub> 1000 ccm. skim-milk + water.
<sup>23</sup> / <sub>4</sub>	12.75	920	+	+	+ 4.0	34.84		<sup>22</sup> / <sub>4</sub> 1000 ccm. skim-milk + water.
<sup>24</sup> / <sub>4</sub>	12.25	470	—	—	0.1			<sup>23</sup> / <sub>4</sub> Diarrhoea. No food.
<sup>26</sup> / <sub>4</sub>	12.55	1235	—	+	— 3.1	36.18	35.20	<sup>25</sup> / <sub>4</sub> 100 g. dogbiscuits, (60 g. starch), water.
<sup>27</sup> / <sub>4</sub>	11.90	980	—	—	+ 2.6	24.10	24.50	<sup>26</sup> / <sub>4</sub> 60 g. dogbiscuits, (36 g. starch) + water.
<sup>28</sup> / <sub>4</sub>	11.60	1060	—	—	+ 0.2	2.01	2.28	<sup>27</sup> / <sub>4</sub> 150 g. minced horse-meat + water.
<sup>29</sup> / <sub>4</sub>	11.75	960	—	—	— 0.1			<sup>28</sup> / <sub>4</sub> No food.
<sup>1</sup> / <sub>5</sub>	11.50	1630	+	+	+ 3.1	47.92	48.90	<sup>30</sup> / <sub>4</sub> 50 g. glucose with stomach-tube, 400 g. minced horse-meat.
<sup>2</sup> / <sub>5</sub>	11.35	940	+	+	+ 3.6	32.05	32.90	<sup>1</sup> / <sub>5</sub> 50 g. glucose, 100 g. minced horse-meat.
<sup>3</sup> / <sub>5</sub>	11.20	985	+	+	+ 8.1	75.55	77.03	<sup>2</sup> / <sub>5</sub> 200 g. bread, 1000 ccm. skim-milk.
<sup>5</sup> / <sub>5</sub>	11.70	640	+	+	+ 7.0	42.43	43.52	<sup>4</sup> / <sub>5</sub> 350 g. bread + water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Remarks.
		Quant. ccm.	Sp G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D/N	Acetone Diaceitic acid.	
10/5	11.50	1060	1029	3.31	34.08	12.87	0.31	2.65	—	9/5 600 g. horse- meat, 1000 ccm. water.
11/5	11.50	950	Qua. ccm. 5400	1.79	96.60	47.06	1.80	2.05	—	10/5 600 g. horse- meat, 800 ccm. water.
12/5	11.75	850								11/5 600 g. horse- meat, 700 ccm. water.
13/5	11.70	740								12/5 600 g. horse- meat, 630 ccm. water.
14/5	11.70	750								13/5 300 g. horse- meat, 33 g. fat, (in emulsion).
15/5	11.65	1230	6020	0.80	48.16	30.17	1.24	1.59	—	14/5 300 g. horse- meat, 33 g. fat.
16/5	11.82	1170	4940	3.54	174.87	29.43	1.00	—	15/5 300 g. horse- meat, 33 g. fat.	
17/5	11.80	790							16/5 300 g. horse- meat, 75 g. boiled starch.	
18/5	11.70	810							17/5 300 g. horse- meat, 75 g. boiled starch.	
19/5	11.65	760							18/5 300 g. horse- meat, 75 g. boiled starch.	
20/5	11.65	K.790 D.700	1043	5.87	46.37	14.87	0.35	3.12	—	19/5 600 g. horse- meat.
21/5	11.65	1000 D.780	1040	5.58	55.80	18.20	0.42	3.06	—	20/5 600 g. horse- meat.
22/5	11.65	840 D.730	1039	5.30	44.52	16.97	0.43	2.62	—	21/5 600 g. horse- meat.
23/5	11.60	1020 D.850	1029	3.88	39.58	16.03	0.53	2.46	—	22/5 500 g. horse- meat.
24/5	11.45	1060 D.820	1031	4.45	47.17	14.02	0.30	3.36	—	23/5 500 g. horse- meat.
25/5	11.45	1055 D.855	1030	4.07	42.94	14.62	0.33	2.94	—	24/5 400 g. horse- meat.
26/5	11.30	1345 D.1050	1021	3.03	40.75	13.84	0.25	2.94	—	25/5 400 g. horse- meat.



Date	Weight kg.	U r i n e								Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone Diabetic acid.	
27/5	11.30	1625 D.1300	1019	2.32	37.70	16.38	0.54	2.36	—	26/5 400 g. horse- meat, 60 g. fat, (in emulsion).
28/5	11.30	1420 D.1250	1022	2.84	40.33	12.32	0.42	3.27	—	27/5 400 g. horse- meat, 60 g. fat.
29/5	11.30	1205 D.850	1012	1.66	20.00	8.43	0.40	2.37	—	28/5 200 g. horse- meat, 60 g. fat.
30/5	11.35	865 D.610	1007	0.28	2.42	5.45	0.18	0.44	—	29/5 100 g. horse- meat, 70 g. fat.
31/5	11.30	880 D.550	1008	0.47	4.13	5.09	0.12	0.81	—	30/5 100 g. horse- meat, 70 g. fat.
1/6	11.35	585 D.355	1010	0.85	4.97	3.79	0.12	1.31	—	31/5 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 350 ccm. water.
2/6	11.30	600 D.400	1010	0.28	1.68	3.78	0.15	0.44	—	1/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 270 ccm. water.
3/6	11.35	1200 D.630	1005	0	0	3.68	0.11	—	—	2/6 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 650 ccm. water.
4/6	11.30	730 D.340	1007	0	0	3.67	0.11	—	—	3/6 100 g. horse- meat, 130 g. fat, 310 ccm. water.
5/6	11.30	845 D.650	1005	0	0	1.82	0.09	—	—	4/6 130 g. fat, 690 ccm. water.
6/6	11.30	1110 D.840	1006	0	0	3.77	0.17	—	—	5/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 1050 ccm. water.
7/6	11.30	1395 D.1160	1005	0	0	3.83	0.17	—	—	6/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 1200 ccm. water.
8/6	11.30	945 D.750	1007	0	0	3.60	0.17	—	—	7/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 550 ccm. water.
9/6	11.30	1395 D.930	1007	0.57	7.95	4.00	0.20	—	—	8/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 1170 ccm. water.
10/6	11.35	1350 D.1260	1007	0.57	7.69	4.02	0.22	—	—	9/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 1060 ccm. water.
11/6	11.40	790 D.640	1011	1.09	8.61	4.36	0.15	—	—	10/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 495 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e							Remarks
		Quant. ccm.	Sp. gr.	Glucose %	Glucose g.	N %	NH <sub>3</sub> g.	D. N. Acetic acid. Acetone	
12/6	11.35	1310 D.1100	1008	0.94	12.31	4.35	0.23	—	11/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 810 ccm. water.
13/6	11.35	1100 D.1035	1010	1.27	13.97	4.62	0.24	—	12/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 1050 ccm. water.
14/6	11.35	1110 D.1005	1006	0	0	4.35	0.22	—	13/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 1040 ccm. water.
15/6	The dog has remained in the metabolic cage since the operation. In order to give it a little rest it is to-day taken out of the cage and put into the kennel. It gets daily 100 g. horse-flesh and 70 g. emulsified fat.								
30/6	11.30	1050 D.985	1006	0	0	3.45	0.11	—	20/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 1010 ccm. water.
1/7	11.35	1200 D.940	1004	0	0	3.44	0.15	—	30/6 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 1140 ccm. water.
2/7	11.30	1465 D.1040	1005	0	0	3.28	0.12	—	1/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. boiled starch, 1020 ccm. water.
3/7	11.28	1500 D.1050	1003	0	0	2.67	0.06	—	2/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. boiled starch, 670 ccm. water.
4/7	11.32	1135 D.1000	1005	0	0	3.17	0.05	—	3/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 810 ccm. water.
5/7	11.30	1215 D.950	1006	0	0	3.23	0.11	—	4/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 650 ccm. water.
6/7	11.30	1195 D.870	1006	0	0	2.96	0.09	—	5/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 750 ccm. water.
7/7	11.30	1165 D.850	1004	0	0	2.97	0.08	—	6/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 780 ccm. water.
8/7	11.30	1180 D.900	1004	0	0	3.09	0.13	—	7/7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 800 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N 50	NH <sub>3</sub> g.	D.N.	Acetone Diabetic acid.	
8 7	11.30	1565 D.880	1005	0.19	2.97	3.78	0.11	—	—	8 7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 550 ccm. water.
10 7	11.30	1315 D.1050	1095	0.24	3.15	3.78	0.16	—	—	10 7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 20 g. glucose, 850 ccm. water.
11 7	11.30	1120 D.720	1006	0	0	3.01	0.11	—	—	11 7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 880 ccm. water.
12 7	11.30	1080 D.900	1007	0	0	3.48	0.13	—	—	12 7 100 g. horse- meat, 70 g. fat, 720 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N 50	NH <sub>3</sub> g.	D. N.	Acetone		
13/7	11.30	1850 D.840	1004	0	0	4.53	0.26		—	—	12/7 200 g. horse- meat, 60 g. fat, 830 ccm. water.
14/7	11.35	1220 D.730	1005	0	0	5.46	0.26		—	—	13/7 200 g. horse- meat, 60 g. fat, 750 ccm. water.
15/7	11.40	980 D.710	1009	0	0	6.38	0.26		—	—	14/7 300 g. horse- meat, 50 g. fat, 770 ccm. water.
16/7	11.42	925 D.770	1012	0.48	4.44	7.15	0.34	0.68	—	—	15/7 300 g. horse- meat, 50 g. fat, 680 ccm. water.
17/7	11.50	970 D.700	1013	0.48	4.66	7.26	0.41	0.64	—	—	16/7 300 g. horse- meat, 50 g. fat, 680 ccm. water.
18/7	11.60	975 D.620	1014	0.25	2.34	8.53	0.39	0.46	—	—	17/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 500 ccm. water.
19/7	11.65	1055 D.710	1015	1.04	10.97	10.45	0.55	1.00	—	—	18/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 700 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e									Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D.N	Acetone	Alb.	
20/7	11.65	1245 D.865	1013	0.57	7.09	10.06	0.42	0.70	—	—	19/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 800 ccm. water.
21/7	11.70	940 D.740	1018	1.23	11.56	9.84	0.42	1.17	—	—	20/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 500 ccm. water.
22/7	11.70	1125 D.610	1015	1.04	11.70	10.08	0.41	1.16	—	—	21/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 570 ccm. water.
23/7	11.65	1155 D.865	1020	1.6	18.48	11.16	0.51	1.65	—	—	22/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 550 ccm. water.
24/7	11.75	935 D.625	1024	2.74	25.62	10.57	0.40	2.42	+	—	23/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 550 ccm. water.
25/7	11.70	1115 D.890	1025	2.66	29.66	10.38	0.55	2.85	+	—	24/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 600 ccm. water.
26/7	11.75	1200 D.950	1025	2.18	26.16	12.26	0.76	2.13	+	—	25/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 700 ccm. water.
27/7	11.60	1075 D.940	1025	2.66	28.59	11.74	1.08	2.43	+	—	26/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 800 ccm. water.
28/7	11.70	1000 D.650	1025	3.32	33.20	11.16	0.40	2.97	+	—	27/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 450 ccm. water.
29/7	11.70	1215 D.1010	1024	2.27	27.58	14.21	0.34	1.93	—	—	28/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 750 ccm. water.
30/7	11.70	1210 D.910	1028	2.93	35.45	11.38	0.31	3.11	—	—	29/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 670 ccm. water.
31/7	11.70	1290 D.1050	1024	2.55	32.89	13.76	0.59	2.39	—	—	30/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 690 ccm. water.
1/8	11.65	900 D.750	1030	3.03	27.27	11.34	0.47	2.40	—	—	31/7 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 650 ccm. water.
2/8	11.60	D.885			32.25	12.53		2.57	—	—	1/8 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 700 ccm. water.
3/8	11.60	1355 D.1000		2.74	37.12	14.29	0.83	2.59	+	—	2/8 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 700 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D/N	Acetone		
1 <sup>st</sup> /8	11.55	850 D.680	1029	3.88	32.98	11.10	0.48	2.97	+	—	3 <sup>rd</sup> /8 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 450 ccm. water.
2 <sup>nd</sup> /8	11.55	875 D.710	1031	4.16	36.40	12.92	0.59	2.81	+	—	4 <sup>th</sup> /8 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 500 ccm. water.
3 <sup>rd</sup> /8	11.55	1000 D.650	1027	3.40	34.00	12.88	0.82	2.64	+	—	5 <sup>th</sup> /8 400 g. horse- meat, 40 g. fat, 400 ccm. water.
7 <sup>th</sup> /8	11.50	Urine goes to loss.									6 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 900 ccm. water.
8 <sup>th</sup> /8	11.50	1000 D.940	1039	5.68	56.80	18.58	0.85	3.05	+	—	7 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 600 ccm. water.
9 <sup>th</sup> /8	11.50	1140 D.1040	1035	5.02	57.22	19.95	0.96	2.86	+	—	8 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 600 ccm. water.
10 <sup>th</sup> /8	11.50	1165 D.1010	1034	4.78	55.68	18.70	0.93	2.97	+	—	9 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 670 ccm. water.
11 <sup>th</sup> /8	11.40	1250 D.1175	1032	4.54	56.75	20.12	1.07	2.82	+	—	10 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 600 ccm. water.
12 <sup>th</sup> /8	11.40	1175 D.1000	1035	5.20	61.10	18.99	0.90	3.21	+	—	11 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 550 ccm. water.
13 <sup>th</sup> /8	11.35	1130 D.1000	1037	5.68	64.18	19.77	0.86	3.24	+	—	12 <sup>th</sup> /8 600 g. horse- meat, 600 ccm. water.
14 <sup>th</sup> /8	11.25	1500 D.1430	1034	4.92	73.80	25.41	1.35	2.90	+	—	13 <sup>th</sup> /8 700 g. horse- meat, 790 ccm. water.
15 <sup>th</sup> /8	11.25	1400 D.1295	1036	5.39	75.66	22.54	1.44	3.35	+	—	14 <sup>th</sup> /8 700 g. horse- meat, 880 ccm. water.
16 <sup>th</sup> /8	11.25	1550 D.1460	1033	5.11	79.20	21.70	1.35	3.64	+	—	15 <sup>th</sup> /8 700 g. horse- meat, 970 ccm. water.
17 <sup>th</sup> /8	11.25	1390 D.1250		4.82	66.99	23.10	1.39	2.90	—	—	16 <sup>th</sup> /8 700 g. horse- meat, 700 ccm. water.
18 <sup>th</sup> /8	11.15	1400 D.1335	1037	5.30	74.30	23.26	1.42	3.12	—	—	17 <sup>th</sup> /8 700 g. horse- meat, 730 ccm. water.



Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone		
19/8	11.10	1380 D.1235	1032	4.40	60.72	23.57	1.47	2.58	—	—	18/8 700 g. horse- meat, 820 ccm. water.
20/8	11.10	1975 D.1720	1031	4.45	87.88	30.34	1.90	2.89	—	—	19/8 1000 g. horse- meat, 1100 ccm. water.
21/8	11.10	2010 D.1785	1033	4.97	99.89	32.71	1.76	3.05	—	—	20/8 1000 g. horse- meat, 1260 ccm. water.
22/8	11.10	1925 D.1675	1034	4.97	95.69	30.92	1.74	3.09	—	—	21/8 1000 g. horse- meat, 1050 ccm. water.
23/8	11.10	2060 D.1760	1031	4.73	97.43	33.92	1.84	2.87	—	—	22/8 1000 g. horse- meat, 1190 ccm. water.
24/8	10.95	2150 D.1950	1031	4.54	97.61	43.38	2.14	2.83	—	—	23/8 1000 g. horse- meat, 1330 ccm. water.
25/8	11.00	1825 D.1735	1034	5.11	93.25	31.03	1.78	3.00	—	—	24/8 1000 g. horse- meat, 1120 ccm. water.
26/8	11.00	2260 D.2100	1030	4.45	100.57	34.48	1.57	2.91	—	—	25/8 1000 g. horse- meat, 1470 ccm. water.
27/8	10.95	2360 D.2130	1030	4.49	105.96	32.97	1.83	3.21	—	—	26/8 1000 g. horse- meat, 1570 ccm. water.
28/8	10.80	2290 D.2040	1030	4.59	105.11	31.82	2.12	3.30	—	—	27/8 1000 g. horse- meat, 1390 ccm. water.
29/8	10.75	2235 D.2025	1031	4.78	106.83	31.36	1.83	3.40	—	—	28/8 1000 g. horse- meat, 1330 ccm. water.
30/8	10.70	2040 D.1900	1033	5.06	103.22	33.87	2.00	3.04	—	—	29/8 1000 g. horse- meat, 1290 ccm. water.
31/8	10.80	2135 D.1850	1030	4.92	105.04	31.71	1.94	3.31	—	—	30/8 1000 g. horse- meat, 1230 ccm. water.
1/9	10.75	2000 D.1810	1033	5.68	113.60	33.34	2.02	3.40	—	—	31/8 1000 g. horse- meat, 1110 ccm. water.
2/9	10.45	2075	1032			28.93	1.52		—	—	1/9 1000 g. horse- meat, 1230 ccm. water. Diarrhœa.

Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N %	NH <sub>3</sub> g.	D/N	Acetone		
<sup>3</sup> / <sub>9</sub>	10.20	1915 D.1720	1021			16.77					<sup>2</sup> / <sub>9</sub> 1000 + 350 = 650 g. horse-meat, 1590 ccm. water. Diarrhœa.
<sup>4</sup> / <sub>9</sub>	10.00	750 D.580		1.04	7.85	6.78		1.15	—	—	<sup>3</sup> / <sub>9</sub> No food. 1 g. subn. bismuth 600 ccm. water.
<sup>5</sup> / <sub>9</sub>	9.95	1800 D.1500	1025	3.69	66.42	15.75	1.06	4.21	—	—	<sup>4</sup> / <sub>9</sub> 500 g. horse- meat, 1210 ccm. water.
<sup>6</sup> / <sub>9</sub>	10.00	760 D.560	1015	1.60	12.16	5.16	0.38	2.35	—	—	<sup>5</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 450 ccm. water, 100 g. fat.
<sup>7</sup> / <sub>9</sub>	10.00	990 D.700	1012	1.32	14.06	5.26	0.38	2.67	—	—	<sup>6</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 300 ccm. water.
<sup>8</sup> / <sub>9</sub>	10.00	1100 D.800	1010	0.85	9.35	4.69	0.37	1.99	—	—	<sup>7</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 650 ccm. water.
<sup>9</sup> / <sub>9</sub>	10.00	865 D.675	1011	1.04	8.99	4.78	0.41	1.88	—	—	<sup>8</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 550 ccm. water.
<sup>10</sup> / <sub>9</sub>	10.10	660 D.500		1.04	6.86	4.19		1.63	+	—	<sup>9</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 490 ccm. water.
<sup>12</sup> / <sub>9</sub>	10.15	925 D.725	1006	0.42	3.88	4.17	0.26	0.92	+	—	<sup>11</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 700 ccm. water.
<sup>13</sup> / <sub>9</sub>	10.50	1100 D.725	1007	1.13	12.43	4.00	0.27	3.10	—	—	<sup>12</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 700 ccm. water.
<sup>14</sup> / <sub>9</sub>	10.50	690 D.450	1005	0	0	2.53	0.19		—	—	<sup>13</sup> / <sub>9</sub> No food, 400 ccm. water.
<sup>15</sup> / <sub>9</sub>	9.95	980	1005	0	0	2.46	0.19		+	—	<sup>14</sup> / <sub>9</sub> 150 g. fat, 590 ccm. water.
<sup>16</sup> / <sub>9</sub>	10.05	1140 D.825	1004	0	0	2.51	0.22		+	—	<sup>15</sup> / <sub>9</sub> 150 g. fat, 900 ccm. water.
<sup>17</sup> / <sub>9</sub>	10.00	1125 D.950	1004	0	0	3.11	0.42		+	—	<sup>16</sup> / <sub>9</sub> 110 g. fat, 1120 ccm. water.
<sup>18</sup> / <sub>9</sub>	10.10	885 D.710	1008	0.71	6.28	3.80	0.32	1.63	+	—	<sup>17</sup> / <sub>9</sub> 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 550 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e								Alb.	Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	% Glucose	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D/N	Acetone		
19/9	10.05	1480 D.1200	1008	0.71	10.50	5.28	0.49	1.98	—	—	18/9 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 1210 ccm. water.
20/9	10.20	940 D.785	1009	0.85	7.99	4.54	0.54	1.78	—	—	19/9 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 900 ccm. water.
21/9	10.15	1100 D.1000	1008	0.57	6.27	4.42	0.58	1.41	+	—	20/9 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 930 ccm. water.
22/9	10.20	1060 D.865	1007	0.23	2.43	3.71	0.56	0.66	+	—	21/9 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 760 ccm. water.
23/9	9.95	2275 D.1075	1006	0.23	5.23	3.66	0.83	1.43	+	—	22/9 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 1100 ccm. water.
24/9	10.05	1665 D.1550	1005	0.37	6.16	4.61	0.75	1.33	+	—	23/9 100 g. horse- meat, 100 g. fat, 1540 ccm. water.
26/9	10.00	1270 D.1150	1016	1.60	20.32	7.77	0.92	2.61	+	—	25/9 200 g. horse- meat, 100 g. fat, 1000 ccm. water, withdrawn from the cage.
3/10	9.85	640	1006	0	0						2/10 120 g. fat.
4/10	9.85	870	1005	0	0	1.76	0.40		+	—	3/10 120 g. fat, 800 ccm. water.
5/10	9.80	1560 D.1290	1005	0	0	2.62	0.52		+	—	4/10 120 g. fat, 1420 ccm. water.
6/10	9.50	2220 D.2030	1005	0	0	2.56	0.96		+	—	5/10 120 g. fat, 2050 ccm. water.
7/10	9.50	1960 D.1960	1005	0	0	2.88	1.21		+	—	6/10 120 g. fat, 1960 ccm. water.
8/10	9.30	2620 D.2450	1005	0.19	4.97	4.30	1.58	1.56	+	—	7/10 100 g. horse- meat, 120 g. fat, 2650 ccm. water.
9/10	9.25	2720 D.2690	1005	0.19	5.16	3.80	1.52	1.36	+	—	8/10 100 g. horse- meat, 120 g. fat, 2630 ccm. water.
10/10	9.15	2260 D.1980	1006	0.09	2.03	4.03	1.39	0.50	+	—	9/10 100 g. horse- meat, 120 g. fat, 2020 ccm. water.
11/10	9.30	1900 D.1850	1006	0.14	2.66	3.19	0.84	0.83	+	—	10/10 100 g. horse- meat, 120 g. fat, 1850 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e									Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone	Alb.	
12/10	9.50	1700 D.1450	1008	0.61	10.37	5.83	1.31	1.77	+	—	11 10 100 g. horse- meat, 100 g. ox- pancreas boiled, 120 g. fat, 1450 ccm. water.
13/10	9.55	1890 D.1800	1006	0.47	8.88	5.22	1.31	1.70	+	—	12 10 100 g. horse- meat, 100 g. boiled oxpan- creas, 120 g. fat, 1780 ccm. water.
14/10	9.60	1590 D.1420	1007	0.33	5.24	5.89	1.35	0.80	+	—	13 10 100 g. horse- meat, 100 g. boiled oxpan- creas, 120 g. fat, 1210 ccm. water.
15/10	9.70	1410 D.1210	1009	0.38	5.35	5.92	1.37	0.90	+	—	14 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1100 ccm. water.
16/10	9.75	1280 D.1020	1009	0.52	6.65	5.10	1.26	1.30	+	—	15 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 900 ccm. water.
17/10	9.85	1320 D.1070	1009	0.52	6.86	5.22	1.23	1.31	+	—	16 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1030 ccm. water.
18/10	9.95	1440 D.1290	1010	0.66	8.71	5.94	0.99	1.46	+	—	17 10 100 g. horse- meat, 100 g. fresh oxpancreas, 120 g. fat, 1230 ccm. water.
19/10	10.05	1540 D.1380	1008	0.47	7.23	5.49	0.95	1.31	+	—	18 10 100 g. horse- meat, 100 g. fresh oxpan- creas, 120 g. fat, 1390 ccm. water.
20/10	10.15	1420 D.1200	1010	0.80	11.36	6.01	1.55	1.87	+	—	19 10 100 g. horse- meat, 100 g. fresh oxpan- creas, 120 g. fat, 1220 ccm. water.
21/10	10.15	1415 D.1300	1010	0.75	10.61	5.44	1.39	1.95	+	—	20 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1240 ccm. water.
22/10	10.20	1540 D.1390	1010	0.99	15.24	5.44	1.57	2.88	+	—	21 10 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1200 ccm. water.

Date	Weight kg.	U r i n e									Remarks
		Quant. ccm.	Sp. G.	Glucose %	Glucose g.	N g.	NH <sub>3</sub> g.	D N	Acetone	Alb.	
<sup>23</sup> / <sub>10</sub>	10.20	2200 D.1900	1008	0.66	14.52	6.16	1.75	2.35	+	—	<sup>22</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1800 ccm. water.
<sup>24</sup> / <sub>10</sub>	10.25	1735 D.1600	1009	0.94	16.30	6.41	1.62	2.54	+	+	<sup>23</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1580 ccm. water.
<sup>25</sup> / <sub>10</sub>	10.15	2000 D.1900	1009	0.66	13.20	7.07	1.93	1.86	+	+	<sup>24</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 1800 ccm. water.
<sup>26</sup> / <sub>10</sub>	10.10	2150 D.2150	1009	0.75	16.10				+	+	<sup>27</sup> / <sub>10</sub> 200 g. horse- meat, 120 g. fat, 2100 ccm. water.
<sup>26</sup> / <sub>2</sub>	8.90										<sup>25</sup> / <sub>2</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat.
<sup>27</sup> / <sub>2</sub>	8.90	1360	1028	3.60	48.96	15.47	3.16	1.81		—	<sup>26</sup> / <sub>2</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 1120 ccm. water.
<sup>28</sup> / <sub>2</sub>	9.00	1140	1027	3.69	40.06				1.06	+	<sup>27</sup> / <sub>2</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 1090 ccm. water.
<sup>1</sup> / <sub>3</sub>	8.80	930	1033	4.16	38.68				1.17	+	<sup>28</sup> / <sub>2</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 680 ccm. water.
<sup>2</sup> / <sub>3</sub>	8.75	1200	1030	3.60	43.20	16.21	2.48	2.66	1.53	+	<sup>1</sup> / <sub>3</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 1 g. hypophysis, 890 ccm. water.
<sup>3</sup> / <sub>3</sub>	8.65	1260	1027	3.03	38.17	13.45	2.63	2.83	1.60	+	<sup>2</sup> / <sub>3</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 1 g. hypophysis, 990 ccm. water.
<sup>4</sup> / <sub>3</sub>	8.70	1380	1025	2.55	35.19	14.49	2.69	2.42	1.27	trace	<sup>3</sup> / <sub>3</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 1 g. hypophysis, 1190 ccm. water.
<sup>5</sup> / <sub>3</sub>	8.70	1150	1027	3.17	35.45	14.20	2.70	2.49	1.02	trace	<sup>4</sup> / <sub>3</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 980 ccm. water.
<sup>6</sup> / <sub>3</sub>	8.80	1330	1026	2.93	38.96	14.72	2.52	2.64	1.06	trace	<sup>5</sup> / <sub>3</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 1120 ccm. water.
<sup>7</sup> / <sub>3</sub>	8.80	1170	1028	2.79	32.64				0.77	+	<sup>6</sup> / <sub>3</sub> 500 g. horse- meat, 50 g. fat, 800 ccm. water.



Date	Weight kg.	U r i n e						Remarks.
		Quant. ccm.	Sp. gr.	Glucose %	Glucose gr.	N %	NH <sub>3</sub> g.	
7 <sub>3</sub>	8.70	730	1038	4.30	31.39			7 <sub>3</sub> 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 550 ccm. water.
9 <sub>3</sub>	8.55	900	1035	4.16	37.44			9 <sub>3</sub> 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 730 ccm. water.
10 <sub>3</sub>	8.50	840	1034	4.07	34.18			10 <sub>3</sub> 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 650 ccm. water.
11 <sub>3</sub>	8.40	930	1028	3.60	33.48			11 <sub>3</sub> 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 640 ccm. water.
12 <sub>3</sub>	8.40	850	1029	3.60	30.60			12 <sub>3</sub> 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 600 ccm. water.
13 <sub>3</sub>	8.40	740	1033	3.60	26.64			13 <sub>3</sub> 500 g. horse-meat, 50 g. fat, 510 ccm. water.

The dog is now utilised for experiments regarding the effect of alcohol on acidosis and ketonuria. (In collaboration with H. SALVESEN. Results published elsewhere). During these experiments the dog continued to lose flesh steadily. On  $24\frac{1}{4}$  it weighed 8.00 kg., on  $1\frac{1}{5}$  7.53 kg., on  $12\frac{1}{5}$  6.90 kg. Cataract occurred. The dog became very feeble. During the last days of the experiment in the cage it had respiratory difficulties. It was therefore put into the kennel and received a diet rich in carbo-hydrates (dog-biscuits and some bread). It ate some of this, but became more and more feeble. It lived 2 days more (after being taken out of the cage and after the beginning of the carbo-hydrate diet). It died quietly on the afternoon of  $31\frac{1}{5}$  without any appearance of coma. No respiratory troubles in the last days. The urine for the last days was not collected.

## Bibliography.

- (1) v. MEHRING, J. u. MINKOWSKI, O., Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 26, 1890, p. 371.
- (2) BRUNNER, JOH., CONRAD, Experimenta nova circa pancreas.-Lugdunum Batavorum MDCCLXXII.
- (3) BERNARD, CLAUDE, Leçons de Physiologie expérimentale. — Paris 1855—56.
- (4) BERARD et COLIN, Mémoire sur les effets de l'extirpation du Pancréas. — Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, 5, 1858, p. 59.
- (5) SENN, N., Die Chirurgie des Pankreas gestützt auf Versuche und klinische Beobachtungen. — Volkmanns Sammlung Klinischer Vorträge Nr. 313—314 (Chirurgie Nr. 98), Leipzig, 1886—90, p. 2947.
- (6) FINKLER, Verhandlungen des Congresses für innere Medizin (5te Congress), Wiesbaden 1886, p. 172.
- (7) MARTINOTTI, Sulla estirpatione del pancreas. — Giornale della R. Academia di medicina dei Torino, 1888, Ref. by (1) p. 373.
- (8) SANDMEYER, W., Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. — Zeitschr. f. Biol. 31, 1895, p. 12.
- (9) MINKOWSKI, O., Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 31, 1893, p. 85.
- (10) BIEDL, A., Innere Sekretion, 3 edition, 1916.
- (11) BERNARD, CLAUDE, Vorlesungen über den Diabetes mellitus und die thierische Zuckerbildung. — Translated by C. POSNER, Berlin 1878.
- (12) PFLÜGER, E., Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. — Pflügers Arch. 108, 1905, p. 115.
- (13) PFLÜGER, E., Prof. MINKOWSKIS Abwehr gegen meine ihn treffende Kritik. — Pflügers Arch. 110, 1905, p. 1.
- (14) PFLÜGER, E., O. MINKOWSKIS neuste Verteidigung seiner über den Pankreasdiabetes aufgestellten Lehren. — Pflügers Arch. 111, 1906, p. 61.
- (15) PFLÜGER E., — Über die durch chirurgische Operationen angeblich erzeugten Glukosurien. — Nachtrag zu meiner zweiten Antwort an O. MINKOWSKI, Pflügers Arch. 111, 1906, p. 144.

- (16) PFLÜGER, E., Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. — Pflügers Arch. 118, 1907, p. 265.
- (17) PFLÜGER, E., Über die Natur der Kräfte durch welche das Duodenum den Kohlehydratstoffwechsel beeinflusst. — Pflügers Arch. 119, 1907, p. 227.
- (18) PFLÜGER, E., Über den Duodenaldiabetes der Warmblüter. — Pflügers Arch. 122, 1908, p. 267.
- (19) PFLÜGER, E., Experimental-Untersuchungen über den Darmdiabetes. — Pflügers Arch. 128, 1909, p. 125.
- (20) MINKOWSKI, O., Die Totalexstirpation des Duodenums. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58, 1907—8, p. 271.
- (21) UNDERHILL, F. S. and CLOSSON, O. E., The influence of subcutaneous injections of dextrose upon nitrogenous metabolism. Journ. of biol. chemistry, 2, 1906, p. 117.
- (22) ALLEN, F. M., Glucosuria and Diabetes. Cambridge, Massachusetts, 1913.
- (23) SCHMIDT, A. u. MEYER, H., Intraperitoneale Infusion und Ernährung. — D. Arch. f. klin. Medizin. 85, 1906, p. 109.
- (24) EICHHORST, H., Über die Resorption der Albuminate im Dickdarm. — Pflügers Arch., 4, 1871, p. 571.
- (25) HOFMEISTER, F., Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. — Über die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 25, 1889, p. 240.
- (26) PFLÜGER, E., Über die durch Resektion des Dünndarms bedingten Glukosurien. — Pflügers Arch. 124, 1908, p. 1.
- (27) QUARTA, Unpublished work. — Cit. by de Filippi (28), Zeitschr. f. Biol., 49, 1907, p. 522.
- (28) DE FILIPPI, F., Der Kohlehydratstoffwechsel bei Hunden die mit Ecks Fistel, nach der PAWLOWSCHEN Methode operiert wurden. Zeitschr. f. Biol. 49, 1907, p. 511.
- (29) SCHLESINGER, W., Über einige ursächliche Bedingungen für das Zustandekommen der alimentären Glukosurie (e saccharo) Wien. kl. Wochenschr., 1902, p. 768.
- (30) PRATT, J. H. and SPOONER, L. H., A study of the internal function of the pancreas in carbohydrate metabolism. — Arch. of int. med. 7, 1911, p. 665.
- (31) ZANDA, G. B., Observations sur la limite d'assimilation de la glycose administrée par voie gastrique. — Arch. ital. de Biol., 57, 1912, p. 409.
- (32) GEELMUYDEN, H. CHR., Om paavisningen av smaa mängder druesukker i urinen. — N. mag. f. lægev., Nr. 8, 1915, sep.
- (33) THIROLOIX, J. et JACOB, P., Diabète sucré expérimentale consécutif à l'ablation partielle du Pancréas chez le chien. — Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, avril 1910, p. 492. Ref. in journ. de Physiol. et de Path. générale, 12, 1910, p. 625.
- (34) THIROLOIX, J. et JACOB, P., Diabète pancréatique expérimentale à durée prolongée. — Bull. et mém. de la Soc. méd. des

- Hôp. de Paris, Dec. 1910, p. 656. Ref. in Journ. de Physiol. et de Path. générale, 13, 1911, p. 312.
- (35) THIROLOIX, J. et JACOB, P., Formes prolongées du diabète pancréatique expérimentale. — Compt. rend. Acad. Sci., 154, 1912, p. 377.
- (35a) JACOB, P., Contribution a l'étude du Diabète pancréatique. — Les formes prolongées du diabète expérimental. — Paris 1912.
- (36) LÉPINE, R., Le diabète sucré, Paris, 1909.
- (37) BANG, IVAR, Der Blutzucker, Wiesbaden, 1913.
- (38) BANG, IVAR, Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile, Wiesbaden, 1916, p. 40.
- (39) JACOBSEN, AAGE, TH. B., Undersøkelser over blodsukkerindholdet hos normale og ved diabetes mellitus. Kjöbenhavn 1917.
- (40) HAMMAN and HIRSCHMAN, Meeting of the Amer. Soc. for the advancement of clin. investigation, 1916, Ref. by JOSLIN (41) p. 91.
- (41) JOSLIN, ELLIOTT, P., The Treatment of Diabetes mellitus. Philadelphia and New York, 1917.
- (42) v. NOORDEN, C., Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. — Berlin, 1917.
- (43) MURLIN, J. R. and SWEET, J. E., Pancreatic diabetes in the dog. IV. The influence of pylorus exclusion and of gastrectomy upon the effects of pancreatectomy. — Journ. of biol. chem., 28, 1917, p. 261.
- (44) BERGEIM, O., REHFUSS, M. and HAWK, PH., Gastrointestinal studies. III. (Studies on waterdrinking). Direct demonstration on the stimulatory power of water in the human stomach. — Journ. of biol. chem. 19, 1914, p. 345.
- (45) HASSELBALCH, K. A., Ammoniak als physiologischer Neutralitätsregulator. — Bioch. Zeitschr., 74, 1916, p. 18.
- (46) MAGNUS-LEVY, A. Die Kohlehydrate im Stoffwechsel. — Openheimers Handbuch, IV, erste Hälfte, 1911.
- (47) BRUGSCH, TH., Pankreasdiabetes. — Therapie der Gegenwart, 8, 1906, p. 337.
- (48) BRUGSCH, TH. u. BAMBERG, K., Zur Frage der Acidose beim Pankreasdiabetes des Hundes. — Zentralbl. f. die ges. Physiol. u. Path. des Stoffwechsels, 3, 1908, p. 1.
- (49) ALLARD, E., Die Acidose beim Pankreasdiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59, 1908, p. 388.
- (50) MITCHELL, S., WEIR, On the production of cataract in frogs by the administration of sugar. Amer. Journ. med. sci. 39, 1860, — cit. by ALLEN (22) p. 139.
- (51) DEUTSCHMANN, R., Untersuchungen zur Pathogenese der Cataract. — Graefes Arch. f. Ophthalm. 23, III, 1877, p. 112.
- (52) HEUBEL, E., Über die Wirkung wasseranziehender Stoffe, insbesondere auf die Krystalllinse. Pflügers Arch., 20, 1879, p. 115.

- (53) PINELES, F., Tetaniestar, — Zuckerstar — Alterstar. Wien. kl. Wochenschr. 1906, p. 691.
- (54) v. PETTENKOFER, M. u. VOIT, C. Über den Stoffwechselverbrauch in der Zuckerharnruhr. — Zeitschr. f. Biol. 3, 1867, p. 380.
- (55) WEINTRAUD, W. u. LAVES, E., Über den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 19, 1894, p. 603.
- (56) LEO, H., Respiratorischer Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. — Zeitschr. f. klin. Med., 19, 1891, suppl. p. 101.
- (57) STÜVE, R., Untersuchungen über respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung, bei Morbus Basedowii und bei Diabetes mellitus. — Arbeiten aus dem städtischen Krankenhaus Frankfurt a. M. Cit. by v. NOORDEN (120) II., p. 46.
- (58) NEHRING, O. u. SCHMOLL, E., Über den Einfluss der Kohlenhydrate auf den Gaswechsel des Diabetikers. — Zeitschr. f. klin. Med. 31, 1897, p. 59.
- (59) MAGNUS-LEVY, A., Respirationsversuche an diabetischen Menschen. — Zeitschr. f. klin. Med. 56, 1905, p. 83.
- (60) MOHR, L., Untersuchungen über den Diabetes mellitus, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 4, p. 910.
- (61) BENEDICT, FRANCIS G. and JOSLIN, ELLIOT P., Metabolism in Diabetes mellitus. — Carn. Inst. of Wash., Publ. No. 136.
- (62) BENEDICT, FRANCIS G. and JOSLIN, ELLIOTT P., A study of metabolism in severe diabetes. — Carn. Inst. of Wash., Publ. No. 176.
- (63) LEIMDÖRFER, A., Über den respiratorischen Stoffwechsel des Diabetikers verschiedener Kostform. — Biochem. Zeitschr. 40, 1912, p. 326.
- (64) ROLLY, R., Zur Theorie und Therapie des Diabetes mellitus. — D. Arch. f. klin. Med. 105, 1912, p. 494.
- (65) GRAFE u. WOLFF, Beiträge zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle. — D. Arch. f. klin. Med. 107, 1912, p. 201.
- (66) FALTA, W., GROTE, F. u. STAEHELIN, R., Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch an pankreaslosen Hunden. — Hofmeisters Beiträge, 10, 1907, p. 199.
- (67) ALLEN, F. M. and DU BOIS, E. F., Clinical calorimetry, VII. Metabolism and Treatment in Diabetes. Arch. of int. med. 17, 1916, p. 1010.
- (68) MOORHOUSE, V. H. K., PATTERSON, S. W. and STEPHENSON, M. A study of the metabolism in experimental diabetes. Biochem. Journ. 9, 1915, p. 171.
- (69) RUBNER, MAX, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, 1902.
- (70) LUSK, GRAHAM, Ernährung und Stoffwechsel. 2 Aufl. 1910.
- (71) FALTA, W., Ist die Warmebildung bei Diabetes mellitus gesteigert? — D. Arch. f. klin. Med. 123, 1917, p. 204.



- (72) ALLEN, F. M., Harvey lecture, Am. Journ. Med. Sc., 1917.  
— Cit. by JOSLIN (41).
- (73) MURLIN, J. R. and KRAMER, B., The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glucosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. — Journ. of biol. chem., 15, 1913, p. 365.
- (74) CSERNA, S. u. KELEMEN, G., Beitrag zur Kenntnis der »spezifisch-dynamischen Wirkung« der Nährstoffe. — Bioch. Zeitschr. 66, 1914, p. 63.
- (75) TANGEL, F., Die Arbeit der Nieren und die »spezifisch-dynamische Wirkung« der Nährstoffe. — Bioch. Zeitschr. 34, 1911, p. 1.
- (76) VERZAR, F., Die Verbrennung des Zuckers im Pankreasdiabetes. V. — Bioch. Zeitschr. 66, 1914, p. 75.
- (77) VERZAR, F. u. KRAUSZ, J., Die Verbrennung des Zuckers im Pankreasdiabetes. III. — Bioch. Zeitschr. 66, 1914, p. 48.
- (78) BERNSTEIN, S. u. FALTA W., Besteht beim Diabetes mellitus eine Steigerung der Zuckerbildung oder eine Störung des Zuckerverbrauches? — D. Arch. f. klin. Med. 127, 1918, p. 1.
- (79) Cit. by MAGNUS-LEVY (46) p. 342.
- (80) KAUFMANN, M., La nutrition et la thermogenèse comparées pendant le jeûne chez les animaux normaux et diabétique. — Compt. rend. Soc. biol. mars, 1896. — Cit. by V. NOORDEN (120).
- (81) LÜTHJE, H., Die Zuckerbildung aus Eiweiss. D. Arch. f. klin. Med. 79, 1904, p. 498.
- (82) MOHR, L., Über die Zuckerbildung aus Eiweiss. — Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., 2, 1906, p. 467.
- (83) ALMAGIA, M. u. EMBDEN, G., Über die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde nach Alamindarreichung. — Hofmeisters Beitr. 7, 1906, p. 298.
- (84) FALTA, W. u. WHITNEY, J. L., Zur Kenntnis des Eiweiss- und Mineralstoffwechsels pankreasdiabetischer Hunde. — Hofmeisters Beitr. 11, 1908, p. 224.
- (85) GIGON, A., Die Menge des aus Eiweiss entstehenden Zuckers beim Diabetes. — D. Arch. f. klin. Med. 97, 1909, p. 376.
- (86) PFLÜGER, E., Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Pflügers Arch. 108, 1905, p. 115.
- (87) LUSK, G., Phloridzinglukosurie. — Ergebn. der Physiol., 12, 1912, p. 315.
- (88) Cit. by LUSK (70) p. 250.
- (89) PFLÜGER, E. u. JUNKERSDORF, P., Über die Muttersubstanzen des Glykogens. — Pflügers Arch. 131, 1910, p. 201.
- (90) LANDERGREN, E., Beitrag zur Diabeteslehre. — Nord. med. Ark. 1910 (Innre Medicin), no. 10, p. 1.
- (91) LOEWI, O., Über den Einfluss des Camphers auf die Grösse der Zuckerausscheidung im Phlorhidzindiabetes. Arch. f. exp.

Path. u. Pharm. 47, 1901—02, p. 56. — Cit. by RUEBNER (69).

- (92) LÜTHJE, H., Stoffwechselversuche an einem Diabetiker. Zeitschr. f. klin. Med. 39, 1900, p. 397.
- (93) FALTA, W., Eiweissstoffwechsel bei Diabetes mellitus. — Congr. f. inn. Med. 1904. — Cit. by MAGNUS-LEVY (46), p. 349.
- (94) FALTA, W. u. GIGON, A. Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. — I Mitteilung. — Zeitschr. f. klin. Med. 61, 1907, sep.
- (95) MOHR, L., Zuckerbildung im Diabetes mellitus. — Zeitschr. f. klin. Med. 52, 1904, p. 337.
- (96) THERMAN, E., Zur Frage von der Zuckerausscheidung bei Verfütterung mit verschiedenen Eiweisssubstanzen im Diabetes mellitus. Skand. Arch. f. Physiol. 17, 1905, p. 1.
- (97) Cit. by v. NOORDEN (120), II, p. 30.
- (98) JUSTMANN, L., Über den Einfluss verschiedener Eiweisskörper auf die Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. — Diss. Strassburg, 1910.
- (99) REILLY, F. H., NOLAN, F. W. and LUSK, G., Phloridzindabetes in dogs. — Amer. Journ. of Physiol. 1, 1895, p. 395.
- (100) Cit. by RÖHMER (102), p. 460.
- (101) BENDIX, E., Physiologische Zuckerbildung nach Eiweissfütterung. — Zeitschr. f. physiol. Chemie, 32, 1901.
- (102) RÖHMER, P., Über Zuckerbildung aus verschiedenartigem Eiweiss. Zeitschr. f. Biol. 54, 1910, p. 455.
- (103) JANNEY, N. W., The metabolic relationship of the proteins to glucose. — Journ. of biol. chem. 20, 1915, p. 321.
- (104) LEHMANN, H., Beitrag zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss. Diss. Halle, 1902.
- (105) BERGER, A., Experimentelle Beiträge zum Pankreasdiabetes beim Hund. — Diss. Halle 1901.
- (106) MÜLLER, G., Zur quantitativen Beeinflussung der Zuckerausscheidung nach Verfütterung verschiedener Eiweissstoffe resp. Kohlehydrate. — Diss. Erlangen 1906.
- (107) BERNSTEIN, S., BOLAFFIO, C. u. WESTENRIJK, v., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. — IX Mitteilung. — Zeitschr. f. klin. Med. 66, 1908, p. 378.
- (108) Ref. by FALTA, W., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus, X Mitteilung, Zeitschr. f. klin. Med. 66, 1908, p. 407.
- (109) SCHMID, J., Über den Einfluss von Fettsäuredarreichung auf die Grösse der Zuckerausscheidung im Phloridzindabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 53, 1905, p. 429.
- (110) BONDI, G., u. RUDINGER C., — Über die Beeinflussung der Zuckerausscheidung durch Fettzufuhr. — Wien.-klin. Wochenschr. 19, 1906, p. 1029.
- (111) KÜLZ, E., Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes. — II, Marburg, 1875, p. 181.

- (112) CREMER, M. Physiologie des Glykogens. — *Ergebn. der Physiol.* 1, 1902, p. 803.
- (113) LÜTHJE, H., Die Zuckerbildung aus Glycerin. — *D. Arch. f. klin. Med.* 80, 1914, p. 18.
- (114) PFLÜGER, E., Das Glykogen und seine Beziehung zur Zuckerkrankheit. 2 Aufl. Bonn, 1905.
- (115) VOIT, E., Die Grösse des Eiweisszerfalles im Hunger. — *Zeitschr. f. Biol.* 41, 1901, p. 167.
- (116) LÜTHJE, H., Ist die Zuckerzerstörung nach Pankreasexstirpation vollständig aufgehoben? — *Münch. med. Wochenschr.* 36, 1902.
- (117) FALTA, W., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. — X Mitteilung. — *Zeitschr. f. klin. Med.* 66, 1908, p. 401.
- (118) v. KÖSSA, J., Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten. — *Pflügers Arch.*, 75, 1899, p. 310.
- (119) LICHTWITZ, L., *Klinische Chemie*, Berlin 1918.
- (120) v. NOORDEN, C., *Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels I—II*, 2 Aufl. 1907.
- (121) HEILNER, E., Die Wirkung des per os und subkutan beigebrachten Traubenzuckers. Mit besonderer Berücksichtigung der Frage von der »Verdauungs-Arbeit«. — *Zeitschr. f. Biol.* 48, 1906, p. 144.
- (122) HEILNER, E., Über das Schicksal des subkutan eingeführten Rohrzuckers im Tierkörper und seine Wirkung auf Eiweiss- und Fettstoffwechsel. — *Zeitschr. f. Biol.* 56, 1911, p. 75.
- (123) PFLÜGER, E., Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. — *Pflügers Arch.* 118, 1907, p. 265.
- (124) LÜTHJE, H., Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. *Münch. med. Wochenschr.* 1901, p. 1471.
- (125) GIGON, A., Neuere Diabetesforschungen. — *Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk.* 9, 1912.
- (126) REACH, F., Zur Kenntnis der Zuckerausscheidung nach partieller Pankreasexstirpation. — *Wien. klin. Wochenschr.* 1910, p. 1441.
- (127) REACH, F., Studien über den Kohlehydratstoffwechsel. — *Bioch. Zeitschrift* 33, 1911, p. 436.
- (128) WEINTRAUD, W. u. LAVES, E., Über den respiratorischen Gaswechsel eines diabetischen Hundes. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 19, 1894, p. 629.
- (129) FORSCHBACH, J. u. SCHÄFFER, H., Untersuchungen über die Kohlehydrateverwertung des normalen und diabetischen Muskels. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 82, 1918, p. 344.
- (130) MOHR, L., Über die Beziehungen der Fette und Fettsäuren zur Zuckerbildung. — *Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap.* 2, 1906, p. 481.
- (131) TANBERG, A., Experimentelle undersøgelser over Glandula Parathyreoideas fysiologi. — *Kristiania* 1912.
- (132) KLEINER, J. S., The disappearance of dextrose from the blood

after intravenous injection. — *Journ. exp. med.* 23, 1916, p. 507.

- (133) VAN SLYKE, D. D. and MEYER, G. M., The fate of protein digestion products in the body III. The absorption of amino-acids from the blood by the tissues. — *Journ. biol. chem.* 16, 1913—14, p. 197.
- (134) WEICHSELBAUM, A. u. STANGL, E., Zur Kenntniss der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. — *Wien. klin. Wochenschr.* 1901, p. 968.
- (135) WEICHSELBAUM, A. u. STANGL, E., Weitere histologische Untersuchungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. — *Wien. klin. Wochenschr.* 1902, p. 969.
- (136) OPIE, E. L., The relation of Diabetes mellitus to lesions of Pancreas. — *Journ. exp. med.* 5, 1900—01, p. 527.
- (137) OPIE, E. L., On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. — *Journ. exp. med.* 5, 1900—1, p. 398.
- (138) CECIL, R. L., A study of the pathological anatomy of the pancreas in ninety cases of diabetes mellitus. — *Journ. exp. med.* 11, 1909, p. 266.
- (139) LAGUESSE, E., Le Pancréas (extrait de la Revue générale d'histologie), Lyon 1906, ref. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.* 8, 1906, p. 130.
- (140) WEICHSELBAUM, A., Über die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. — *Wien klin. Wochenschr.* 1911, p. 153.
- (141) HEIBERG, K. A., Die Krankheiten des Pankreas. — *Wiesbaden* 1914.
- (141a) HEIBERG, K. A., On the base for the development of the diabetes and the chief types of this disease (with a few remarks as to certain changes of the pancreas in dogs), *Nord. Med. Arkiv. Avd. II, Bd. 50*, p. 663.
- (142) v. HANSEMANN, D., Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. *Zeitschr. f. klin. Med.* 26, 1894, p. 191, cit. by GIGON (125).
- (143) v. HANSEMANN, D., Pankreasveränderungen bei Diabetes. — *Berl. klin. Wochenschr.* 1912, p. 927.
- (144) REITMANN, K., Beiträge zur Pathologie der menschlichen Bauchspeicheldrüse. — *Zeitschr. f. Heilkunde*, 26, 1905. — Cit. by GIGON (125).
- (145) HERXHEIMER, G., Über Pankreaseirrhose (bei Diabetes). *Virchows Arch.* 183, 1906, p. 228.
- (146) KARAKASCHEFF, K., IV., Über das Verhalten der Langerhans'schen Inseln bei Diabetes mellitus. — *D. Arch. f. klin. Med.* 82, 1905, p. 60.
- (147) KARAKASCHEFF, K. IV., Neue Beiträge zum Verhalten der Langerhans'schen Inseln bei Diabetes mellitus und zu ihrer Entwicklung. — *D. Arch. f. klin. Med.*, 87, 1906, p. 291.
- (148) LAGUESSE, E., Resultats éloignés de la résection du canal



- pancréatique chez le lapin. — Journ. de Physiol. et de Path. gén. 1911, p. 673.
- (149) KIRKBRIDE, MARY. B., The island of Langerhans after ligation of the pancreatic ducts. — Journ. exp. med. 15, 1912, p. 101.
- (150) MINKOWSKI, O., Zur Kenntnis der Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., suppl. 1908 (Schmiedeberg Festschrift) p. 395.
- (151) WEICHSELBAUM, A., Über die Regeneration der Langerhans'schen Inseln im menschlichen Pankreas. Sitzungsbericht der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, Math.-Nat. kl. 117, 1908, p. 211.
- (152) CARO u. WINKLER, Ausgedehnte hämorrhagische Pankreasnekrose und Diabetes mit Acidose. D. Arch. f. klin. Med. 125, 1918, p. 147.
- (153) GEELMUYDEN, H. CHR., Om det intermediære stofskifte i diabetes mellitus. — Nord. Tidsskr. f. Therapi, 1913, sep.
- (154) GEELMUYDEN, H. CHR., Über den Acetongehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbenen nebst Beiträgen zur Theorie des Acetonstoffwechsels. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 41, 1904, p. 128.
- (155) GEELMUYDEN, H. CHR., Über den Acetongehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbenen nebst Beiträgen zur Theorie des Acetonstoffwechsels. II Mitteilung Zeitschr. f. physiol. Chemie, 58, 1909, p. 255.
- (156) GEELMUYDEN, H. CHR., Über das Verhalten der Acetonkörper im intermediären Stoffwechsel. — Zeitschr. f. physiol. Chemie, 73, 1911, p. 176.
- (157) EPPINGER, H., FALTA, W., u. RUDINGER, C., Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. — I Mitteilung, Zeitschr. f. klin. Med. 66, 1908, p. 1. — II Mitteilung, ibidem, 67, 1908, p. 380.
- (158) SWEET, J. E. and ELLIS, J. W., The influence upon the spleen and the thyroid of the complete removal of the external function of the pancreas. — Journ. exp. Med. 22, 1915, p. 732.
- (159) DOYON, M. et DUFOUT, E., Sur les conditions expérimentales de la consommation tissulaire du glucose. — Journ. de Physiol. et de la Path. gén. 1901, p. 703.
- (160) BLUMENTHAL, F., Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten. — Hofmeisters Beiträge, 5, 1905, p. 329.
- (161) BOËRI and DE ANDREIS, Policlinico, V, 1898, Ref. by DE FILIPPI (28), p. 523.
- (162) SCOTT, J., The influence of intravenous injections of large quantities of dextrose on the metabolism in the dog. — Journ. of Physiol., 28, 1902, p. 107.
- (163) GEELMUYDEN H. CHR., Om Ketonlegemernes forhold til Kulhydratdaanelsen i det intermediære stofskifte hos dyr. — Forh. ved det 16. skand. naturforskermøte 1916, p. 788.



- (164) BOUCHARDAT, A., De la Glucosurie ou Diabète sucré. Paris 1875.
- (165) LANCEREAUX, Bulletin de l'Académie de médecine, 1877. Ref. by LEPINE (36), p. 48.
- (166) LAPIERRE, Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les maladies du pancréas. — Thèse de Paris, 1879. — Ref. by LEPINE (36), p. 48.
- (167) BAUMEL, L., Pancréas et Diabète. — Montpellier médical, 47, 1881, p. 406 and 48, 1882, p. 31 og p. 412.

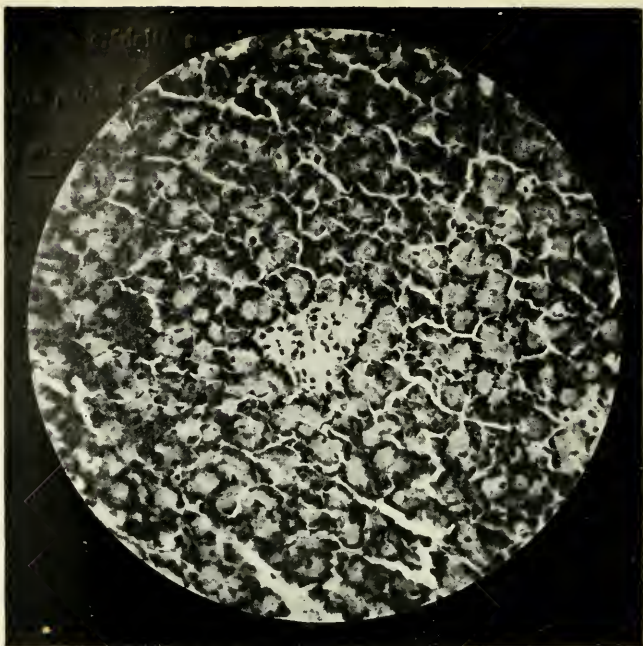


Fig. 1. Pancreas from a normal dog with one island of Langerhans.  $\times 190$ .

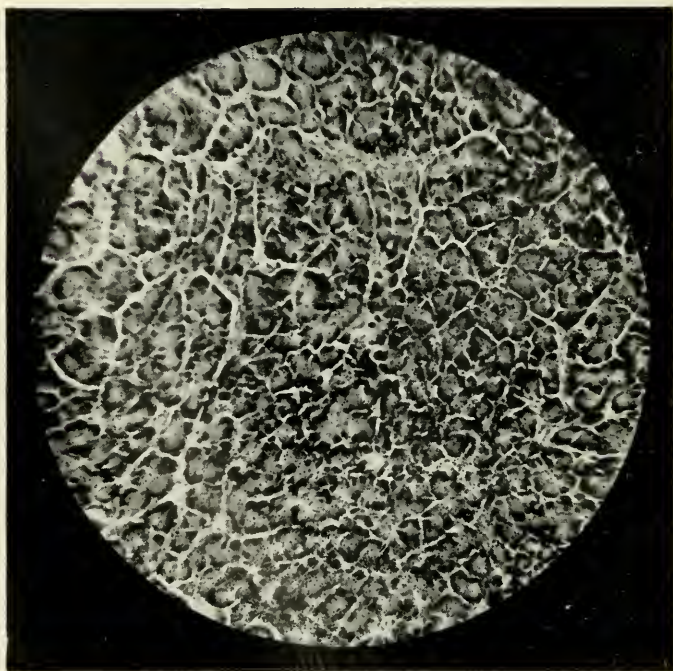


Fig. 11. Pancreas from a diabetic dog (Dog 1). — Infiltration of connective tissue. Secreting acini, no islands of Langerhans.  $\times 190$ .



Fig. III. Pancreas from partially depancreatized dog without diabetes (Dog II). Proliferation of tissue of islands of Langerhans, surrounded by sclerotic connective tissue. No acini.  $\times 60$ .

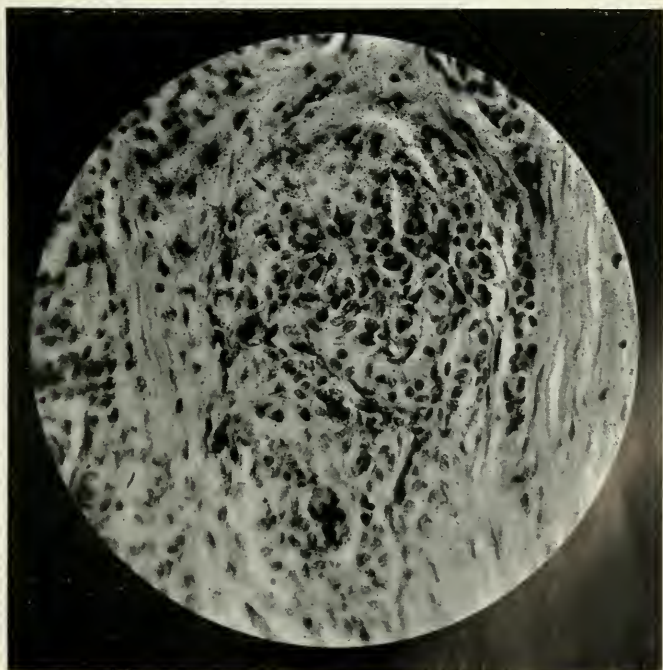


Fig. IV. Pancreas from partially depancreatized dog without diabetes (Dog II). Extreme proliferation of tissue of Langerhans-islands. (Same picture as in Fig. III, more highly magnified)  $\times 260$ .





Fig. V. Thyreoidea from a normal dog  $\times 20$ .



Fig. VI. Hypertrophied thyreoidea from partially depancreatized dog without diabetes (Dog II). Extreme proliferation of the epithelium with formation of compact groups of cells. Alveoli small and irregular with scanty colloid-content.  
 $\times 20$ .

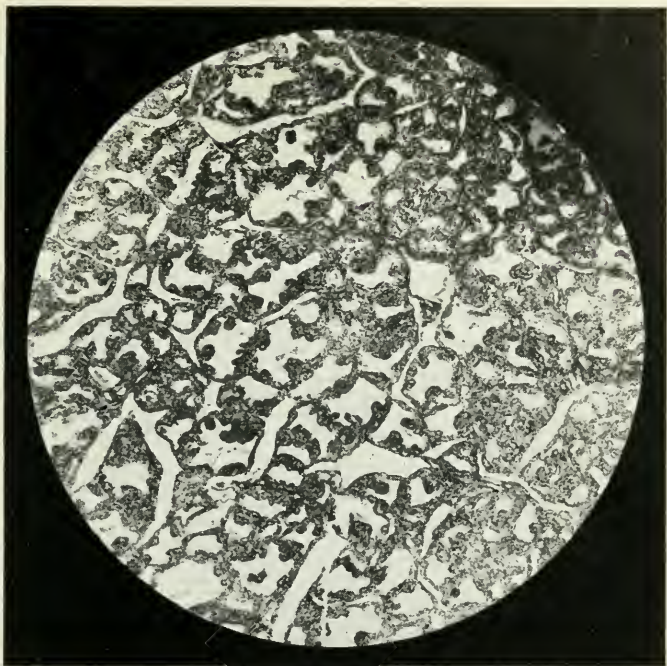


Fig. VII. Hypertrophied thyreoidea from partially depancreatized dog without diabetes (Dog III). Irregular proliferation of the epithelium. The cell-groups not quite so compact as in Fig. VI.  $\times 20$ .

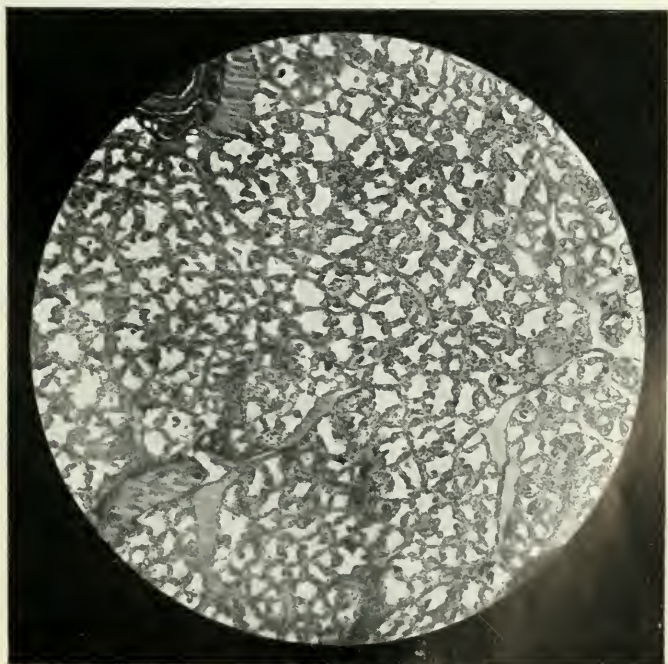


Fig. VIII. Hypertrophied thyreoidea from diabetic dog (Dog I). Proliferation of the epithelium. Alveoli irregular with scanty colloid-content  $\times 20$ .





Fig. IX. Fat-infiltrated liver from diabetic dog. (Dog I) Sudan  $\times 25$ .

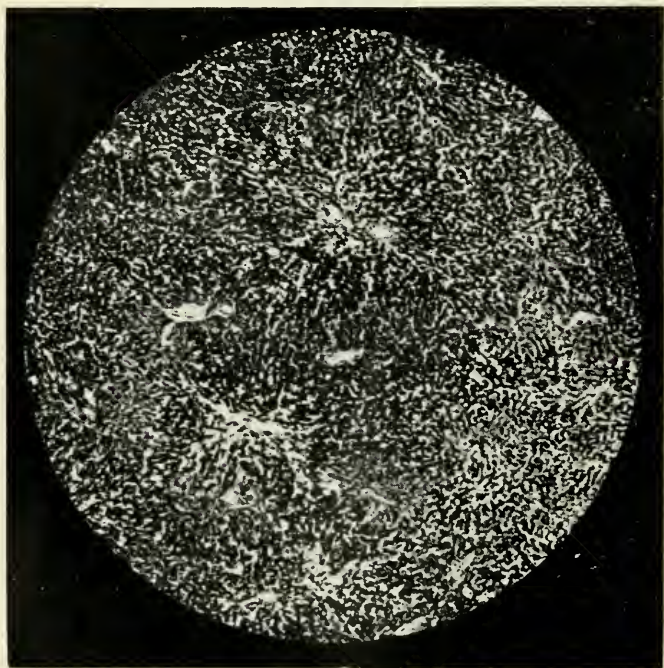


Fig. X. Fat-infiltrated liver from diabetic dog (Dog IV) Sudan  $\times 25$ .



Fig. XI. Fat-infiltrated kidney from diabetic dog (Dog I) Sudan  $\times 25$ .

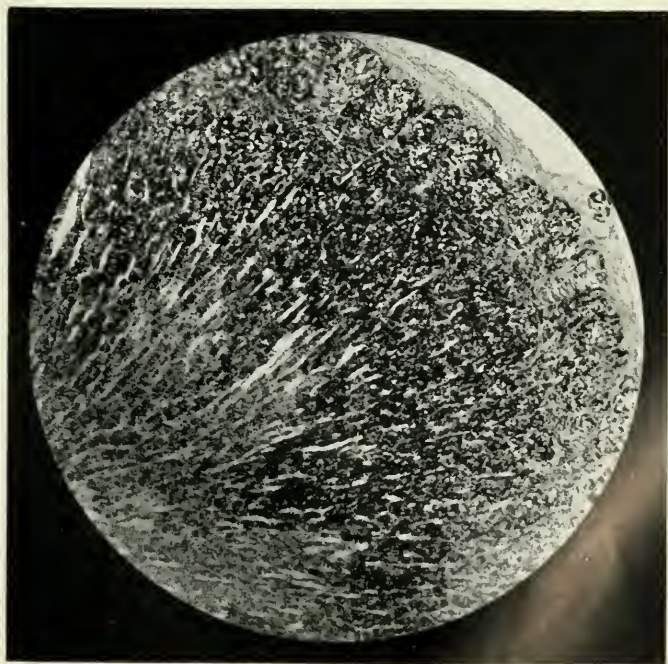


Fig. XII. Adrenal gland from diabetic dog (Dog I). Enlargement of lipoid granules in the cortex. In many places these granules have gathered together so as to form drops, which appeared as cavities in the paraffin preparation, as is also sometimes the case in this preparation. Sudan  $\times 50$ .



## Méningite cérébro-spinale avec néphrite aiguë simulant l'urémie.

Par

ARVID WALLGREN.

---

Selon une ancienne opinion la méningite cérébro-spinale épidémique est causée par le fait que le virus à partir de la porte d'infection, le rhinopharynx, suit les voies lymphatiques directement jusqu'aux méninges. Cependant, pendant les dernières années une autre théorie sur la pathogénie de la méningite, où l'importance principale est attachée à l'infection sanguine, a acquis beaucoup de disciples. Que l'infection du sang par les méningocoques réellement aie lieu dans la méningite cérébro-spinale épidémique cela est constaté par l'hémoculture dans plusieurs cas (NETTER, FLORAND, COCHEZ et LEMAIRE, ELSE, HERFORD, DOPTER, JACOBITZ, LOISELEUR, FOLLET et SAQUÉPÉE, HERRICK, etc.). Par d'autres observations aux lits des malades et à la table d'autopsie on a aussi pu prouver qu'une infection générale a eu lieu; MM. SCHOTTMÜLLER, OSLER, VIGOT et SAINTON ont démontré des méningocoques dans les exsudations articulaires aux arthrites compliquées, MM. ACHARD et FLANDRIN et JACOBITZ ont cultivé des méningocoques tirés des épanchements pleurétiques, MM. KRUMBHAAR et CLOUD les ont isolés des endocardites, M. SCHOTTMÜLLER du pericardite à la méningite épidémique. Un autre phénomène qui accompagne assez souvent la méningite cérébro-spinale et qui fait soupçonner l'infection sanguine est l'apparition des éruptions cutanées, ordinairement purpuriques.



Très instructifs pour la compréhension de la pathogénie de la méningite cérébro-spinale épidémique sont les cas qui, surtout pendant les années de guerre qui viennent de s'écouler, ont été publiés de temps en temps, des cas où l'infection meningococcique s'est manifestée d'une manière extraordinaire. Par là on a pu constater que la méningite ne forme qu'une, mais peut-être la plus ordinaire, manifestation de l'infection méningococcique. On a ainsi observé et publié des observations où le virus n'a jamais atteint ou du moins n'a jamais attaqué les méninges, où l'infection s'est manifesté par méningococcémie sans symptômes locaux (NETTER, CHEVREL et BOURDINIÈRE, MONZIOLS et LOISELEUR, SAINTON). Dans d'autres observations semblables où les méninges ont aussi échappé à l'infection, le virus s'est installé dans d'autres organes, où il a trouvé des conditions favorables à son développement; décrits sont le méningococcémie avec des manifestations cutanées purpuriques (entre autres THOMSEN et WULFF), avec de pléuresie (MONZIOLS et LOISELEUR, HERRICK), avec de l'endocardite (SCHOTTMÜLLER), avec d'iridocyclite et de purpura (BOVAIRD), des arthrites (HERRICK, LIEBERMEISTER), des orchites (LANCELIN). Dans tous ces cas les méningocoques ont été retrouvés. Dans quelques cas de méningococcémie enfin, après un temps plus ou moins long, les méningocoques ont fini par infecter aussi les méninges; dans ces cas on a ainsi directement constaté que la méningite a été secondaire à une infection sanguine (SALOMON, MARTINI et RODHE, LOISELEUR et MONZIOLS, HERRICK). D'autres auteurs ont publié des observations semblables dans lesquels on n'a pas pu directement constater le méningococcémie par l'hémoculture avant la méningite, mais où l'infection sanguine s'est pourtant manifesté cliniquement par un état préméningitique septique de plus ou moins longue durée (RIST et PARIS, RICHT et PIGNOT, SEMIERRE, MAY et PORTRET, SAINTON, AINÉE et CHÉNÉ, NETTER, BEZANÇON et GUSMAN, BITTORF).

Dans quelques-une des observations, citées ci-dessus, se sont présentés comme indices cliniques d'une infection sanguine une éruption purpurique ou d'autres manifestations cutanées générales, des polyarthrites, des pleurésies, des iridocyclites etc., qui se développent déjà avant la méningite. De cela résulte que les symptômes de ces maladies, qui sont d'origine méningococcique, peuvent se présenter comme symptômes initiaux de la méningite cérébro-spinale épidémique. Des observations



semblables offrent incontestablement un grand intérêt, spécialement au point de vue du diagnostic, et cela surtout si les symptômes de cette maladie préméningitique cache les symptômes de la méningite, qui est ordinairement beaucoup plus importante au point de vue du pronostic et du traitement. Pendant les dernières années j'ai eu l'occasion d'observer trois cas de méningite méningococcique qui à ce point de vue offrent un assez grand intérêt. Dans tous ces trois cas la méningite fut précédée par une néphrite, la méningite simulant l'urémie

Obs. I. G. L. 17 ans. Ecolier. Journal de l'hôpital épidém. d'Upsal. 131/1916.

Le malade se dit avoir été en bonne santé jusqu'au  $26\frac{1}{2}$  1916, lorsqu'il tomba malade avec oedèmes des paupières. Dans l'après-midi du même jour il avait la fièvre et céphalalgie pénible et il se sentait très souffrant. Depuis ce jour il gardait le lit, avec une céphalalgie intensive et des vomissements. Le  $29\frac{1}{2}$  on a constaté l'hématurie. La raideur de la nuque est observée le  $1\frac{1}{3}$ . Le médecin consulté a constaté l'albuminurie, il a supposé un cas d'*urémie* et il a envoyé le malade à Akademiska sjukhuset. La céphalalgie intensive, la raideur de la nuque et la fièvre ( $39^{\circ}$  C) rendirent pourtant le diagnostic urémie moins vraisemblable; on pratiqua donc immédiatement après son arrivée la ponction lombaire et la méningite épidémique fut constatée. Il fut transporté à l'hôpital épidémique d'Upsal le  $2\frac{2}{3}$ .

A son arrivée à l'hôpital épidémique il était délirant par intervalles, il présentait la raideur de la nuque, le signe de Kernig, et il avait des oedèmes visibles à la face, surtout aux paupières, une forte injection des vaisseaux et de petites hémorragies dans les conjonctives. Pas d'éruption purpurique cutanée. De l'oedème aussi au dos de la main, mais pas aux extrémités inférieures. La température était  $39,1^{\circ}$  C. La tension du liquide céphalo-rachidien était au dessus de 400 mm., le liquide louche; l'examen microscopique montre des polynucléaires et beaucoup de méningocoques. Les urines étaient macroscopiquement brun foncé, se montraient sous le microscope contenir une grande quantité de globules rouges, beaucoup de cylindres hyalins et granuleux. Quantité d'albumine 5 %.

Le malade fut traité par le sérum antiméningococcique.

La maladie se développa de la manière suivante: le liquide céphalo-rachidien devenait peu à peu moins trouble et après trois semaines il était clair comme de l'eau, ne contenant qu'un petit nombre de leucocytes et de méningocoques. Quelques jours plus tard il fut cependant de nouveau fortement louche de polynucléaires et après quelques jours encore on put constater la xanthochromie. La dernière ponction lombaire, qui fut pratiquée un mois après l'arrivée, montra une tension de plus de 350 mm., un liquide jaune, excep-

tionnellement dense et limpide qui, après peu de temps se coagulait spontanément et qui microscopiquement présentait beaucoup de leucocytes et de méningocoques. L'état du malade était tout le temps très mauvais, il souffrait d'un mal de tête pénible et de vomissements. Les urines s'en allaient involontairement. Il mourut le  $19/4$ .

Les urines rendues en vingt-quatre heures furent pendant les premiers jours très rares, au dessous de 1000 cm.c. Puis on constata une polyurie de plus de 3000, qui dans la quatrième semaine du séjour à l'hôpital passa à une quantité normale. Les urines étaient macroscopiquement hémorrhagiques jusqu'au  $7/3$ . Microscopiquement on trouvait toujours des globules rouges et de nombreux cylindres hyalins et granuleux. Une semaine plus tard ( $14/3$ ) les urines furent de nouveau macroscopiquement colorées de sang, contenant beaucoup de cylindres. Les quantités d'albumine pendant les premiers jours 5—6 ‰, se tenaient ensuite à  $1\frac{1}{2}$ —3 ‰.

*Autopsie.* Meningite. Néphrite hémorrhagique. Les reins avaient un poids de 150 et 140 grm. La capsule se détachait facilement. Le parenchyme non gonflant. L'écorce un peu euflée, gris-rouge foncé, par ci par là tirant sur le gris-jaune. De nombreux petits saignements. Les pyramides rouge foncé. Au microscope on remarquait dans la substance intermédiaire d'assez nombreuses infiltrations de petites cellules, quelquefois autour des glomérules, et beaucoup de fois des cellules rondes, isolées dans le tissu conjonctif, qui du reste, surtout dans les pyramides, présente une hyperémie plus ou moins prononcée. Des saignements épars. Les glomérules d'un aspect variables: quelques-uns ont un extérieur normal plusieurs sont gorgés de sang, d'autres sont plus nucléés que normalement. Dans l'intérieur de la capsule quelquefois des cellules en forme demi-lunaires et quelques fois des gouttes hyalines. (Voyez *Quensel*: Harnsediment und Zylinderbildung p. 150—151).

En résumé, un jeune homme, auparavant en bonne santé, tombe malade tout à coup un matin avec des oedèmes néphritiques. Le soir la fièvre, le mal de tête, qui n'est pourtant pas si grave qu'il ne peut se tenir debout le jour suivant. Déjà le lendemain il était si souffrant qu'il fut obligé de se mettre au lit. Il a maintenant une céphalalgie très forte et des vomissements, des symptômes qu'on supposait pouvoir déduire de la néphrite. Au cinquième jour de la maladie on observa le premier indice de méningite, la raideur de la nuque; à l'examen le lendemain, on constata la méningite épidémique. La maladie débutait ainsi par des symptômes de néphrite, sans indice d'irritation méningéale; ce n'était qu'après 12 ou 24 heures que se présentèrent les symptômes (la fièvre, le mal de tête) qui peuvent peut-être avoir été causés de la méningite.

Il est sans doute possible, que la méningite puisse avoir existé, dans une phase latente, déjà à l'apparition des symptômes néphritique; chez les enfants il arrive quelquefois que la méningite existe sans symptômes locaux. Cela paraît tout de même moins vraisemblable quand il a été question d'un individu d'un tel âge. Les premiers symptômes (les oedèmes) ne dérivait pas dans tous les cas, de la méningite.

Voilà ainsi un cas d'infection méningococcique où le premier symptôme de la maladie n'est pas la méningite mais la néphrite hémorragique, quelques jours plus tard seulement suivie de la méningite. La méningite a ainsi débuté par la néphrite, dont les symptômes ont masqué les symptômes de la méningite, ce par quoi le diagnostic est rendu plus difficile.

Obs. II. J. E. P. 20 ans. Ouvrier. Journal de l'hôpital épidém. d'Upsal. 363/1918.

A l'âge de 15 ans alité pendant un mois et demi en albuminurie avec de grands oedèmes. Les urines n'ont probablement pas été hémorragiques. Depuis ce temps il a toujours été valide jusqu'à la fin du mois de mai 1918 lorsqu'il, sans cause connue, commença à se trouver fatigué et faible, eut mal de tête et plus tard des vomissements. Cependant il n'était pas si malade qu'il ne pouvait se tenir debout; les symptômes furent pourtant graduellement plus prononcés et après deux semaines il ne put plus quitter le lit. Enfin il consulta un médecin et fut envoyé à Akademiska Sjukhuset le 19/6 1918 sous le diagnostic d'*urémie*.

Il était à son entrée très abattu et faisait l'impression d'être inerte et somnolent et répondait indolemment et par des monosyllabes à toutes les questions. La température était 38°—39° C. Il souffrait de douleurs de tête mais n'avait pas de raideur de la nuque. Il n'avait pas de dyspnée, pas d'oedèmes. Le coeur était dilaté, pas évidemment hypertrophique, les bruits normaux. La tension artérielle était 270 mm. de mercure. Dans les urines 5 % d'albumine et de nombreux cylindres hyalins et granuleux et des leucocytes. La densité était de 1,012 à 1,015.

A cause des résultats de l'examen des urines, de la tension artérielle et des symptômes nerveux, la maladie fut regardée comme un état urémique. Le lendemain cependant le caractère de la maladie était changé. Le malade souffrait évidemment de raideur de la nuque, présentait le signe de Kernig et à la ponction lombaire, qui fut faite à cause de ces symptômes, la tension du liquide céphalo-rachidien fut constatée être au dessus de 400 mm., le liquide louche et contenant des cellules polynucléaires, mais aucune forme microbienne. Comme la probabilité d'une méningite méningococcique était très grande à cause des cas de cette maladie qui étaient alors constatés dans le pays, il fut transporté à l'hôpital épidémique d'Upsal. Là

on constatait à la troisième ponction lombaire (le  $23/6$ ) un assez grand nombre de diplocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

Pendant la première quinzaine de sérothérapie son état fut très mauvais, de temps à autre il délirait. Il avait parfois un mal de tête atroce. La tension du liquide céphalo-rachidien se tenait pendant ce temps 260 à 360 mm., le liquide était louche, présentait après quelques ponctions de la xanthochromie, contenait des globules rouges et des cellules polynucléaires, qui après quelque temps furent remplacées par des cellules mononucléaires. Après le  $5/7$  le liquide était clair et ne montrait plus de méningocoques. Le même jour le malade présentait l'herpès des lèvres. Il montra une leucocytose sanguine assez considérable, atteignant 23,200 pr mm. cubes.

Après le  $8/7$  l'état s'améliorait peu à peu; il fut moins apathique, les urines ne s'en allaient plus involontairement, il mangeait avec un assez bon appétit. Toujours persistait le céphalalgie par intervalles, la raideur de la nuque et le signe de Kernig. Le tension du liquide céphalo-rachidien se tenait au dessous de 200 mm. Le liquide était macroscopiquement clair, contenant des cellules mononucléaires mais pas de méningocoques.

Le  $12/7$  l'amélioration fut interrompue tout à coup par une crise épileptiforme, avec perte de connaissance, contractions cloniques au faciale et aux deux bras, déviation conjuguée, réflexes pupillaires abolis; réflexes planti-digital présentaient le signe de Babinski.

Au bout de 45 minutes le malade réagissait quand on lui adressait la parole. Après cela une détérioration toujours progrédiente, des crises semblables répétées et de plus en plus violentes, et puis, après une telle crise, il succomba.

Quant à l'état des urines, la quantité en était pendant les premiers jours du séjour à l'hôpital, assez grande, jusqu'à 3250 em.e. (oedèmes). Puis c'était constamment 1500 à 2000 em.e., les chiffres pourtant inexacts, quand les urines en partie ont coulés involontairement. La densité 1,009 à 1,010. Les quantités d'albumine étaient pendant les premiers jours tout au plus 5%. Dans le sédiment jamais de globules rouges; parmi les autres éléments il y avait, du moins au commencement, beaucoup de cylindres hyalins et granuleux et des leucocytes. Au dernier mois la néphrite fut compliquée d'une cystite purulente. Dans un spécimen tiré on pouvait à deux occasions différentes trouver des diplocoques, dont la nature ne fut pourtant pas plus complètement examinée.

La tension artérielle se tenait pendant la première partie du séjour à l'hôpital 160 à 180 millimètres de mercure. Une hypertrophie du coeur manifeste ne pouvait pas être constatée pendant la vie. Il faut remarquer enfin que le malade présenta le signe de *subsultus tendinum* le  $26/6$ .

*Autopsie.* Les méninges légèrement tendues, les circonvolutions un peu aplatis, dans les scissures la méninge molle est par ci par là légèrement troublée, surtout dans la fosse Sylvienne et à la base. La substance cérébrale est normalement congestionnée. Au niveau de l'hémisphère droit de l'encéphale on constate la présence d'un



ramollissement, un peu plus gros qu'une noix, s'étendant par le lobe pariétal et par la partie antérieure du lobe occipital. La substance cérébrale là-dedans est d'une consistance diminuée de la même couleur que la substance du cerveau. Pas d'indice d'hémorragie, pas de pigment dans les parties environnantes. Un contact direct entre les méninges et ce foyer ne peut pas être constaté.

Le coeur considérablement dilaté: La paroi ventriculaire gauche mesure 20 millimètres. Les valvules sans changements évidents. La rate, de type d'infection, pèse 160 grm.

Les reins petits, chacun a un poids de 100 grm. La consistance en est dure et compacte. La capsule se détache avec une difficulté augmentée. La surface des reins est d'une couleur jaunâtre avec des taches rouge foncé, un peu granulée. Le parenchyme non gonflant, de la même couleur tachetée. La paroi de la vessie considérablement épaissie, l'épithélium muqueux arrondé à la surface avec les vaisseaux congestionnés. Les vésicules séminales sont étendus de pus qui ne contient pas des microorganismes. Parmi les changements des autres organes internes il faut seulement citer que les poumons étaient oedémateux et montraient des indices de bronchite, et que le foie était au plus haut degré congestionné.

A l'entrée à l'hôpital le malade n'offrait nul indice neurologique de méningite. On croyait pouvoir expliquer son inertie, sa céphalalgie et ses vomissements comme des suites d'un état urémique. Pour ce diagnostic parlait l'examen des urines qui montraient une insuffisance des reins et une néphrite, l'hypertension artérielle, et le changement du coeur et la circonstance qu'il avait déjà eu une grave attaque de néphrite aiguë. Le lendemain de l'arrivée on pouvait constater la raideur de la nuque et le signe de Kernig. La découverte à la ponction lombaire, qui fut pratiquée à cause de cela, motivait une modification du diagnostic en faveur de la méningite, qui plus tard se montrait provenir de méningocoques. Sous la sérothérapie les symptômes de méningite deviennent peu à peu moins visibles. Un certain degré d'inertie et de temps en temps le mal de tête ainsi que le symptôme urinaire sont toujours constatés. A une occasion on observait le signe de *subsultus tendinum*. L'amélioration progressive fut ensuite tout à coup interrompue par une maladie cérébrale aiguë qui amena la mort, et qui à l'autopsie se montrait provenir d'un ramollissement cérébral. Si celui-ci a été causé par la méningite ou par la maladie du coeur ou par celle des reins, est difficile à décider. Contre la première alternative semblent parler l'accès violent et la circonstance



que la méningite à la naissance du ramollissement était à peu près passée.

Que l'homme a vraiment souffert d'urémie, on ne peut guère douter (obs. l'insuffisance rénale, le signe de *subsultus tendinum*, et ensuite la trouvaille d'autopsie) quoique les symptômes d'urémie fussent si intimement mêlés à ceux de la méningite que les deux maladies en partie se confondaient l'une l'autre.

Ensuite se présente la question s'il a existé un rapport entre la néphrite et la méningite; puisque l'infection méningococcique peut être l'origine de la néphrite et la néphrite de son côté quelquefois peut être la cause de certains phénomènes urémique d'irritation des méninges (voyez entre autres MM. CHAUFFARD et VINCENT) il me semble à priori acceptable qu'il y a un certain rapport entre les deux maladies. Et je serai disposé à interpréter ce rapport de telle manière que l'infection méningococcique ait amené une exacerbation du procès des reins (qui étaient certainement malades depuis cinq ans), avant que l'infection des méninges ait encore eu lieu; la résistance des reins doit avoir été réduite par suite de la néphrite subie cinq ans auparavant. La néphrite a donc causé les symptômes urémiques, éventuellement peut-être appuyant par cela les attaques des méningocoques aux méninges; ce n'est que plus tard, dans tous les cas, que l'infection méningococcique s'est présentée comme méningite, quoiqu'il soit bien douteux d'essayer de décider où les symptômes de l'urémie cessent et ceux de la méningite commencent. Sans doute on ne peut pas tout à fait repousser la pensée que la néphrite s'est exacerbée par une autre infection quelconque, et que ce n'est que plus tard que le malade s'est attiré l'infection méningococcique. Il me semble pourtant difficile d'admettre deux infections différentes quand on sait qu'une infection, celle de méningocoques, peut causer des symptômes provenant des reins aussi bien que des méninges.

Il s'agit donc sans doute d'un cas où l'infection méningococcique a d'abord amené des symptômes de néphrite et quelques jours plus tard une méningite typique où le diagnostic est rendu plus difficile par les symptômes d'urémie prédominants au début de la maladie.

Obs. III. M. O. 5 ans. Garçon. Journal de l'hôpital épidém. d'Upsal 292/1919.

Selon la déclaration des parents il a été tout à fait bien portant avant la maladie actuelle. Celle-ci commença un peu plus d'une semaine avant l'entrée à l'hôpital avec oedème à la face, surtout aux paupières, qui fut si prononcé que le malade ne pouvait pas ouvrir les yeux. Il était fatigué et mal disposé et préférait rester au lit. Les urines étaient hémorrhagiques. Il garda le lit deux jours, puis il se leva, mais il était toujours indisposé. Après quelques jours encore il tomba malade de nouveau avec mal de tête, malaise général et des vomissements. Il fut évidemment plus abattu, ne répondait pas quand on lui parlait. Quatre jours après le dernier accès de la maladie on consultait un médecin qui l'envoya à Akademiska Sjukhuset sous le diagnostic d'*urémie + néphrite hémorrhagique + méningisme*.

A l'arrivée à l'hôpital il avait une raideur de la nuque si marquée que l'on ne crut pas pouvoir l'expliquer seulement par l'urémie. A cause de cela on pratiqua immédiatement une ponction lombaire et constata la méningite méningococcique. Le malade fut alors transmis à l'hôpital épidémique.

Quand je l'examinai à l'hôpital épidémique d'Upsal je le trouvai très abattu, il ne répondait que de temps à autre et il se plaignait de mal de tête. Il était généralement hyperesthétique, présentait une raideur de la nuque prononcée, était couché en chien de fusil. Le Kernig très prononcé. Le signe de Babinski de même positif aux deux côtés; strabisme. Température 38,5° C. La ponction lombaire donna issue à un liquide louche renfermant nombre de cellules, surtout leucocytes et nombre de méningocoques. La tension au dessus de 300 mm. Les urines étaient macroscopiquement hémorrhagiques, présentaient au microscope une grande quantité de globules rouges, et des cylindres hyalins et granuleux. La quantité d'albumine était 1/2 ‰. Les urines peu abondantes. Sur les autres organes internes il n'y avait rien à remarquer. La rate n'était pas palpable. Nulle manifestation purpurique cutanée, mais il y avait aux jambes au dessus des malléoles quelques groupes d'efflorescences papuleuses.

Il fut traité de la manière ordinaire par le sérum antiméningococcique intra-rachidien, un traitement qui ne produit pourtant point d'effet malgré de grandes doses de sérum. Il fut peu à peu de plus en plus somnolent, il refusait d'accepter de la nourriture et vomissait de temps en temps; la raideur de la nuque et le signe de Kernig restaient invariables. La température tout le temps 38° à 39° C. Deux semaines après le commencement du traitement il mourut.

L'examen des urines pendant toute la première semaine fut invariable; les urines étaient déjà macroscopiquement hémorrhagiques. La quantité d'albumine se tenait entre 1/4 à 1/2 ‰. Pendant la deuxième semaine les urines augmentaient visiblement, elles furent macroscopiquement plus claires, mais elles n'étaient pourtant jamais exemptes de globules rouges. Il n'y avait pas de changement de cœur qu'on pût cliniquement démontrer. Dans le sédiment il y avait toujours

de nombreux globules rouges, des leucocytes et des cylindres. A l'arrivée il présentait peut-être encore un peu d'oedèmes à la face. Pas d'oedèmes aux jambes.

*Autopsie.* La dure-mère tendue. Le feuillet arachnoidien à la convexité en général transparent, ça et là seulement un peu troublé. Les circonvolutions cérébrales distinctement aplaties; aucune exsudation n'est visible en les scissures. A la base du cerveau autour de, et derrière le chiasma optique, au pédoncule et à la surface inférieure du cervelet une assez grande accumulation de pus gris-vert et très épais. Les ventricules du cerveau au plus haut degré dilatés par une grande quantité de pus. La substance cérébrale sans remarque.

Les reins de grandeur ordinaire. Le rein droit avait un poids de 65 grm, le rein gauche 60 grm. Ils étaient d'une couleur rouge foncé avec les *Stellulae Verheyneii* distinctement visibles. La surface des reins sans granulations. La capsule se détache avec facilité. L'écorce ne se gonfle pas. La limite entre la moelle et l'écorce est fortement marquée. L'écorce est à la surface rouge foncé, vers l'intérieur elle devient gris-jaune, trouble. Les glomérules ne paraissent pas hyperémiques. Au microscope on voit les glomérules plus abondantes en cellules que normalement, des infiltrations de cellules rondes; des dégénération dans les épithéliums des canaux urinaires, dans leur lumen des globules rouges isolées.

Les autres organes ne présentaient pas de changements remarquables. Il faut dire seulement que la rate avait un poids de 50 grm. et qu'il se montrait hypertrophie de la pulpe splénique.

Sans aucun doute il s'agissait au premier accès de la maladie d'une néphrite aiguë. Les oedèmes à la face, les urines hémorragiques semblent prouver cela. Des symptômes de méningite ne se sont probablement pas montrés à ce moment. Ce n'est que quatre ou cinq jours plus tard, après une amélioration momentanée subjective, que se montrèrent certains symptômes qu'il faut attribuer à une irritation des méninges; un mal de tête intensif, de l'inertie et des vomissements. Après quatre jours encore cette irritation des méninges fut interprétée comme un méningisme provenant d'urémie. Des symptômes subjectifs ne pouvaient guère donner un démenti à un tel diagnostic. Cependant la raideur de la nuque devint si prononcée que le même jour elle fit soupçonner à un autre médecin l'existence d'une méningite, un soupçon qui fut confirmé par une ponction lombaire.

Le garçon mourut après une maladie de moins de trois semaines à cause de sa méningite.

Naturellement on voudrait bien trouver un rapport entre ces deux maladies, la néphrite et la méningite, qui se sont

présentées dans un rapprochement si étroit l'une à l'autre. Une cause évidente de la néphrite sous la forme d'angine, ou quelque chose comme cela, n'existait pas. On ne peut pas non plus rendre la méningite responsable de l'origine de la néphrite, puisque celle-là ne se montra qu'après celle-ci. Ce qui me semble le plus probable c'est que la méningite et la néphrite doivent leur origine à la même source, l'infection sanguine méningococcique, une infection dont le premier symptôme n'a pas été, comme à l'ordinaire, une méningite mais une néphrite. Aussi dans cette observation la combinaison néphrite-méningite donna lieu d'abord à une interprétation fausse au point de vue du diagnostic.

Dans toutes les trois observations la maladie a débuté par une néphrite, les symptômes de la méningite ne se sont montrés que quelques jours ou quelques semaines plus tard. Je pense que, dans toutes les trois observations, un certain rapport a existé entre la néphrite et la méningite, toutes les deux causées d'une infection méningococcique.

De beaucoup d'épidémies il est rapporté, et décrit dans nos manuels ordinaires qu'une hématurie, une néphrite hémorragique, dans certains cas se présente comme une complication d'une méningite épidémique.

On sait ainsi que l'infection méningococcique peut causer une néphrite pendant la méningite épidémique. On sait aussi que les méningocoques, du moins quelquefois, peuvent exister dans le sang, même dans une si grande quantité qu'on peut parler d'une septicémie méningococcique pendant un temps assez considérable avant l'entrée des symptômes méningitiques ou sans de tels symptômes. (Voyez ci-dessus).

Les observations pathologiques de M. WESTENHOEFFER ont démontrées que les changements des reins peuvent s'établir de très bonne heure à la méningite. Chez un enfant, qui mourut seulement 6 heures après le début de la maladie, M. WESTENHOEFFER trouva une néphrite interstitielle médullaire avec une nécrose commençant.

Une observation qui, à un certain degré, est analogue à celles dont j'ai fait ci-dessus la description est déjà publiée par MM. RIST ET PARIS. Il s'agit d'un enfant qui à la fin du mois de septembre 1902 tomba malade en purpura et qui à cause de cette maladie fut admis à l'hôpital le 10 octobre. L'enfant eût plus tard un accès de melaena et le 4 novembre d'héma-



turie qui fut suivie d'une néphrite. Le 15 décembre, ainsi plus de deux mois et demi après les premiers symptômes de la maladie, on constata chez l'enfant les premiers indices de méningite et c'était de cette maladie que l'enfant mourut 48 heures plus tard. A l'autopsie on constatait des méningocoques dans le pus des méninges. Les auteurs regardaient la purpura aussi bien que la néphrite comme résultat de l'infection méningococcique. Il est remarquable que la méningococcémie eût duré pendant un temps aussi long. M. SAINTON a cependant publié une observation dans laquelle la méningite ne se montrait qu'après une méningococcémie de 75 jours; de cela il s'ensuit que cette circonstance ne doit pas démentir la supposition que l'infection méningococcique puisse avoir été la cause de la purpura, de la néphrite et de la méningite.

Il me semble que ce qui rend mes observations si intéressantes c'est qu'elles prouvent que la néphrite comme symptôme d'une infection méningococcique peut précéder la méningite et qu'elles expliquent ainsi les difficultés au point de vue du diagnostic quant à la méningite, qui ont résultées de cette circonstance. Comme j'ai déjà montré, dans toutes les trois observations la méningite a simulé l'urémie, ce qui paraissait admissible, puisque les symptômes de la méningite n'étaient pas bien prononcés au début. Dans la deuxième observation il s'agissait du reste probablement d'une urémie aussi bien que d'une méningite, ce qui contribuait encore à retarder longtemps le diagnostic exact. Les difficultés qui peuvent se présenter au diagnostic différentiel entre l'urémie et la méningite épidémique ont été décrites dans quelques communications par M. Mc CASKEY et par MM. ROBERTS ET FORD. Celui-là a observé un homme de 45 ans qui après deux semaines de mal de tête et d'indisposition générale, pendant la dernière semaine accompagnés de fièvre, tombe malade avec des crises épileptiformes et avec perte de connaissance. A l'examen on trouve, entre autres choses, des urines albumineuses en petite quantité, une tension artérielle de 160 millimètres de mercure et une dilatation du coeur. On diagnostique l'urémie. Cependant on trouvait par un examen plus exact la raideur de la nuque et le signe de Kernig, ce qui causait une ponction lombaire par laquelle la méningite méningococcique fut révélée. Ceux-ci ont fait la description d'une observation qui est plus analogue aux miennes. C'était un soldat qui de grand matin fut malade



avec des douleurs aux mollets et de la faiblesse aux jambes et avec de la surdité. Il présentait un oedème évident à la face, surtout aux paupières, les urines étaient d'une quantité peu abondante, elles étaient concentrées avec beaucoup d'albumine. Il était sensible aus mollets et présentait le signe de Kernig; à cause de cela on diagnostiqua la néphrite aiguë avec néurite. Le lendemain il avait des vomissements, fut de plus en plus malade, enfin il était sans connaissance, et il eût des crises convulsives. Son état se présentait et fut aussi interprété comme urémie. Ensuite il eût la purpura ce qui amena après un jour la ponction lombaire à laquelle la méningite méningococcique fut constatée. Il ne présentait jamais la raideur de la nuque. Les oedèmes et les trouvailles des urines montraient dans la dernière observation qu'il s'agissait réellement d'une néphrite aiguë qui formait ainsi la première phase de la maladie avant la méningite, ainsi une observation analogue aux miennes. Dans la première observation au contraire il ne s'agissait que d'une albuminurie passagère sans aucuns autres symptômes d'une néphrite aiguë.

M. CROUZON aussi a fait une communication sur une question de cette catégorie intitulé: »Méningite cérébro-spinale avec néphrite aiguë simulant l'urémie convulsive.» Je n'ai pas eu l'occasion de lire cette publication en original, mais il s'ensuit du titre qu'il a probablement été question d'une observation semblable à celles que j'ai référées ci-dessus.

A cause de mon observation No. II. on pourrait se demander peut-être si l'urémie, de laquelle le malade souffrait probablement en même temps que de la méningite, a pu faciliter l'infection méningococcique des méninges. Que l'urémie dans certains cas peut vraiment être la cause de phénomènes d'irritations des méninges doit être constaté; ainsi on a dans quelques observations trouvé une polynucléose du liquide céphalo-rachidien en rapport avec une urémie (MM. CHAUFFARD ET VINCENT). De cette manière se forme un *locus minoris resistentiae* dans les méninges ce qui facillite aux microorganismes, qui circulent dans le sang, le développement de la méningite. MM. CHAUFFARD ET VINCENT ont ainsi fait la communication d'une observation d'urémie avec des crises épileptiformes où la ponction lombaire 18 heures après la crise donna un liquide macroscopiquement tout à fait clair mais qui au microscope se montrait contenir de nombreuses cellules poly-

nucléaires et des pneumocoques. A l'autopsie on ne trouvait pas de méningite mais une infiltration des racines des nerfs, microscopiquement visible, avec des cellules polynucléaires et des pneumocoques. Les auteurs supposent que les pneumocoques, dont l'origine était inconnue, se sont installées à *un locus minoris resistentiae*. De la même manière on pourrait bien supposer qu'une urémie comme dans mon observation No II., peut faciliter le développement de la méningite méningococcique.

Avec ces lignes j'ai voulu faire attention au fait que la méningite cérébro-spinale épidémique dans certains cas peut simuler la néphrite avec urémie, j'ai voulu montrer aussi les difficultés au point de vue du diagnostic qui à cause de cela peuvent résulter d'une combinaison des deux maladies; enfin, j'ai voulu par la communication des trois observations ci-dessus contribuer à la casuistique des manifestations méningococciques extraméningéales; puisque la néphrite précédait la méningite, elles appuient aussi en quelque mesure l'opinion que la méningite épidémique résulte d'une infection sanguine méningococcique.

### Bibliographie.

- ACHARD ET FLANDRIN: Congrès de Méd. Paris. 1910. Cit. PORTRET.  
 AINÉE ET CHÉNÉ: Paris Médical 1918. p. 118.  
 BEZANÇON ET GUSMAN: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1917. p. 1023.  
 BITTORF: Münch. med. Wochenschr. 1916. p. 951.  
 BOVAIRD: Archives of Internal Med. 1909. p. 267.  
 CHAUFFARD ET VINCENT: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1910. p. 357.  
 CHEVREL ET BOURDINIÈRE: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1910. p. 165.  
 COCHEZ ET LEMAIRE: Archiv. général. Méd. 1902.  
 CROUZON: Clinique et Laboratoire. 1906. Cit. CHAUFFARD ET VINCENT.  
 DOPTER: Gaz. Hôp. 1905. p. 687. — Bull. Soc. Méd. Hôp. 1908.  
 ELSEY: Journ. of Medical. Research. 1905.  
 FLORAND: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1898.  
 FOLLET ET SAQUÉPÉE: Presse Méd. 1906. p. 41.  
 HERFORD: Klin. Jahrb. 1908.  
 HERRICK: Arch. Internal Med. 1919. p. 409. Tom. 23.  
 JACOBITZ: Münch. med. Wochenschr. 1905. — Zeitschr. für Hyg. 1907.

- KRUMBHAAR ET CLOUD: Journ. Am. Med. Ass. 1918. Dec. 28.  
LANCELIN: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1917. p. 1011.  
LIEBERMÈISTER: Münch. med. Wochenschr. 1908.  
LOISELEUR: Thèse. Paris. 1906.  
LEMIÈRE, MAY ET PORTRET: Gaz. Hôp. 1912. p. 1103.  
MARTINI ET RODHE: Berl. klin. Wochenschr. 1905. p. 997.  
MC CASKEY: Journ. Am. Med. Ass. 1912. Tom. 58. p. 849.  
MONZIOLS ET LOISELEUR: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1910. p. 155.  
NETTER: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1917. p. 1018. — Bull. de l'Acad. Méd. 1909. p. 106.  
OSLER: Boston Med. and Surg. Journ. Tom. 139.  
PISSAVY, RICHET ET PIGNOT: Bull. Soc. Méd. Hôp. 1911. p. 576.  
PORTRET: Thèse. Paris. 1912.  
RIST ET PARIS: Arch. général. Méd. 1904.  
ROBERTS ET FORD: Brit. med. Journ. 1915. p. 998.  
SAINTON: Paris Médical. 1918. p. 86.  
SALOMON: Berl. klin. Wochenschr. 1902. p. 1045.  
SCHOTTMÜLLER: Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1731.  
THOMSEN ET WULFF: Hospitalstidende. 1919. No. 16.  
VIGOT: Gaz. Hôp. 1910.  
WESTENHOEFFER: Klin. Jahrb. 1906. p. 657.
-



Aus dem Pathologischen Institut am Krankenhause Sabbatsberg in  
Stockholm. Vorstand: Prof. Dr G. HEDRÉN.

## Über sogenannte Corynebakterien und ihre Verwandten nebst Bemerkungen über Bakterien im Allgemeinen.<sup>1)</sup>

Von

Dr Med. H. BERGSTRAND.

### KAP. I.

#### Einleitung.

Ende des Jahres 1917 erhielt Verfasser dieses Aufsatzes bei bakteriologischer Untersuchung excidierter Lymphknoten von einem Fall von Lymphoidem Leukämi einen besonders reichlichen Wuchs eines eigenartigen Mikroorganismus. Das nähere Studium desselben zeigte, dass es sich hier nicht um ein Bakterium handelte, sondern um einen den Eumyceten zugehörigen Pilz. Andererseits zeigte dieser Mikroorganismus die grössten Ähnlichkeiten mit vielen von unseren seit Alters als Bakterien aufgefassten Krankheitserzeugern. Eine besonders grosse Ähnlichkeit schien er mit dem Diphtheriebazillus zu besitzen. Eine anlässlich dieses Umstandes vorgenommene Untersuchung zeigte, dass der Diphtheriebazillus ein Hyphomycet ist, wie dies LEHMANN und NEUMANN mit anderen infolge dessen Verästelung schon lange angesehen haben. Die vom Verfasser beobachteten Stämme zeigten ein Moniliaähnliches

<sup>1)</sup> Zur Redaktion am <sup>31</sup>/<sub>12</sub> 1918 eingegangen.



Aussehen. Die Bazillen traten in der Form Mycelbildender Lang- und Kurz-Sprossen ebenso wie tatsächlicher Hyphen mit sekundärem Zerfall in Oidien auf. Die alte Streitfrage von der Natur der Bakterien schien dadurch in eine neue Lage gekommen zu sein, die zum weiteren Studium einlud. Verfasser wandte sich dann zu dem von dem Leukämiefall erhaltenen Mikroorganismus zurück, der eine von mehreren Gesichtspunkten aus interessante und erleuchtende Morphologie darbot. Ein Bericht über diese Beobachtungen ist der Hauptzweck dieser Schrift; dazu wird ein kurzer Bericht über den Fall gegeben werden wie auch über die eventuelle Bedeutung, die das Vorkommen solcher »Bakterien« für die fragliche Krankheit möglicherweise haben kann. Die klinischen Daten verdanke ich Herrn Oberarzt BRUHN-FÄHRÆUS.

### Krankengeschichte.

Direktör J. J. 49 Jahre alt, aufgenommen am <sup>12</sup>/<sub>11</sub> 1917.

*Diagnose:* Leucaemia lymphoides.

Der Patient, der vorher immer gesund war, beobachtete im Juni 1917, dass die Lymphdrüsen beider Leisten angeschwollen, wahnussgross waren. Im Juli desselben Jahres trat Ödem in den Beinen auf und nach einiger Zeit auch im Scrotum. Gleichzeitig fing Patient an sich müde zu fühlen und magerte ab. Während des folgenden Herbstes bedeutliches Schwitzen in der Nacht.

*Status* bei der Aufnahme.

Patient ist etwas gelblich im Gesicht; Ödem in den Füßen, Unterbeinen und Scrotum. Harte, knotige Infiltrate längs den Venen des rechten Armes und beider Beine.

*Herz:* Über Arteria pulmonalis ein schwaches systolisches Geräusch.

*Lungen:* Ohne Bemerkung.

*Milz:* Die perkutorische Grenze geht fast bis an die Mammillarlinie; die Milz wird zwei Querfinger unter dem Brustkastenrande in der Mammillarlinie palpiert; sie ist fest.

*Lymphdrüsen:* Spanischnussgrosses Drüsen in beiden Achselhöhlen, auf beiden Seiten des Halses, in den Kniekehlen und auf der Innenseite der Ellbogen. Grosse Päckchen noch grösserer Drüsen in beiden Leisten. Die Drüsen sind ziemlich hart und leicht verschiebbar gegen Haut und Unterlage; sie schmerzen nicht.

*Blut:* Haemoglobin (nach SAHLI) 76 %.

Weisse Blutkörperchen 17,000, rote 3,360,000. Lymphocyten 76 %; neutrophile Leukocyten 22 %, eosinophile 0,5 %; mononucleäre Zellen 1,5 %.

*Harn:* Kein Eiweiss, keine reduzierende Substanz. Diazoreaktion negativ.

*Temperatur* afebril während des ganzen Krankenhausaufenthaltes. Gleich nach der Aufnahme wurde die Kubitaldrüse des rechten Armes zwecks mikroskopischer Untersuchung excidiert. Die Konsistenz der Drüse war weich, die Farbe graurot; das steril zermalene Gewebe derselben wurde auf einer Mehrzahl verschiedener Substrate ausgestrichen und von sämtlichen Substraten erhielt man, wie oben genannt, in Reinzucht einen reichlichen Wuchs eines, wie es schien unbekannten Mikroorganismus. Infolgedessen wurde sogleich eine wahnussgrosse Inguinaldrüse excidiert, von welcher man ebenfalls einen unerhört reichlichen Wuchs desselben Mikroorganismus bekam. Dieser zeigte einen bedeutenden Polymorphismus, indem kokkenähnliche Bildungen, Stäbchen und Übergangsformen von jenen zu diesen in wechselnder Menge in den Präparaten vorkamen. Die Stäbchen zeigten Septierung und bisweilen keulenähnliche Anschwellung eines oder beider Enden; sie waren Gramfest und lagen oft palissadenförmig geordnet. Sie stimmten hinsichtlich ihrer Morphologie deutlich am meisten mit den als Corynebakterien bezeichneten Mikroorganismen überein, die, wie es eine Mehrzahl Forscher gefunden haben, in den Lymphdrüsen sowohl bei lymphatischer Leukämie, als bei einer Reihe anderer Krankheiten, wo die lymphatischen Apparate affiziert sind, vorkommen.

### Mikroskopische Untersuchung der excidierten Drüsen.

Der histologische Befund war der bei der chronischen lymphoiden Leukämie gewöhnliche. Die Inguinaldrüse liess eine Zeichnung nicht mehr erkennen. Die Fasern des adenoiden Retikulums waren zart und enthielten in ihren Maschen nur uniforme, dicht geordnete Lymphocyten. Die Kapseln überall erhalten. Die Kapillaren zeigten eine ziemlich gute Blutfüllung und enthielten sowohl Erythrocyten, als auch ziemlich zahlreiche Lymphocyten. Im perivascularären Bindegewebe reichliche Mengen von Mastzellen. Oxydasreaktion negativ. Die Axillardrüse zeigte ein ähnliches Aussehen. Follikeln waren doch hier fleckenweise noch deutlich sichtbar.

Patient stellte sich am 27 April desselben Jahres zur erneuten Untersuchung ein. Die leukämischen Infiltrate der Haut zeigten dann eine bedeutend vermehrte Verbreitung. So hatte Patient zum Beispiel an jeder Seite des Kinns einen pflaumengrossen Tumor, der sein Äusseres bedeutend entstellte. Die weissen Blutkörperchen waren bis zu 31,000 gesteigert.

## KAP. II.

## Über die eventuelle pathogene Bedeutung des reingezüchteten Mikroorganismus.

Die Frage betreffs der Bedeutung der Corynebakterien für das Entstehen gewisser dunkler Krankheiten mit hauptsächlichlicher Lokalisation im lymphatischen System wurde zum ersten Male von FRAENKEL und MUCH ins Leben gerufen durch ihre bemerkenswerte Mitteilung von dem Befund bei Morbus Hodgkin oder Lymphomatosis granulomatosa von einem *Gramfärbaren*, granulierten, antiforminfesten Stäbchen, das als Erreger der Krankheit aufzufassen sei. In ihrem ersten Aufsatz meinen sie, dass dieses Stäbchen dem Tuberkelbazillus nahe stehe, in einem späteren Aufsätze, dass es sogar eine Form des Tuberkelbazillus, identisch mit der von MUCH einige Jahre früher entdeckten *Grampositiven* aber *Ziehlnegativen* Form sei. Ähnliche granulierten Stäbchen fanden FRAENKEL und MUCH auch in drei Fällen von lymphatischer Leukämie.

Drei Jahre später gelang es NEGRI und MIEREMET von zwei Fällen von Morbus Hodgkin ein septiertes Stäbchen rein zu züchten, das sie als ein *Corynebacterium* bezeichneten. Sie betrachten dieses als mit dem FRAENKEL-MUCHschen Stäbchen identisch hinsichtlich seiner Farbenreaktionen und seiner Antiforminresistenz.

Dass diese Mikroorganismen identisch seien, ist ja nicht unmöglich; die angeführten Gründe scheinen doch ungenügend zu sein.

Kurz danach teilten BUNTING und YATES mit, dass sie in fünf Fällen von Morbus Hodgkin ein Bakterium isoliert hätten, dessen Eigenschaften ihnen mit dem von NEGRI und MIEREMET reingezüchteten Mikroorganismus identisch schienen. Es gelang ihnen mit diesem Bakterium an Affen, »a progressive enlargement of the lymphnodes, with lesions similar to those of Hodgkins disease in man» hervorzurufen und sie sind »fully assured of the etiologic relationship of the diphtheroid organism (*Bacterium Hodgkini*) to Hodgkin's disease.»

Ob die von BUNTING und YATES hervorgerufenen Veränderungen wirklich dem Aussehen nach mit den bei Lymphogranu-

lomatosi s vorkommenden übereinstimmen, wird aus guten Gründen von SCHAUMANN in Frage gestellt, indem er sagt:

»Je tiens pourtant à faire la remarque que les particularités histologiques des lésions expérimentales ne me semblent pas prouver qu'il s'agissait là de l'affection de Hodgkin.»

Ähnliche Mikroorganismen wurden bei Morbus Hodgkin auch von VERPLOEGH, KEHRER und v. HOOGENHUYZE, BILLINGS und ROSENOW, RHEA und FALCONER und anderen gezüchtet.

BILLINGS und ROSENOW erhielten ausserdem mit Vaccintherapie gute Resultate; gleichzeitig erhielten die Patienten aber auch Röntgenbehandlung.

Die Frage der Ätiologie dieser Krankheit schien also ein gutes Stück ihrer Lösung näher gerückt zu sein. Indessen wurden bald mehrere Untersuchungen publiziert, die eine Veränderung der Auffassung bewirkten.

Schon FRAENKEL und MUCH hatten, wie oben erwähnt wurde auch bei Lymphatischer Leukämie ein Stäbchen gefunden, das wenig von dem bei Morbus Hodgkin abwich, und ROSENOW teilte in einer späteren Schrift mit, dass er in Lymphdrüsen bei chronischem und akutem Gelenkrheumatismus, bei Erythema nodosum und bei Lymphogranulomatosis eine ganze Bakterienflora gefunden habe, in welcher auch Diphtheroiden vorkommen. Keines von diesen Organismen zeigte Spezifizität für eine besondere dieser Krankheiten; oft kamen zwei verschiedene in demselben Fall vor.

LANGFORD fand Diphtheroiden nicht nur bei Morbus Hodgkin, sondern auch bei Tuberculose und Lymphosarkom.

STEELE und BETTENCOURT fanden solche bei lymphatischer Leukämie.

BLOMMFIELD behauptet mit Kenntnis dieser Verhältnisse, dass folgende Möglichkeiten vorliegen:

- 1) »The glands might be filtering out saprophytic organisms which had accidentally become introduced into the body;
- 2) there might be a normal saprophytic flora of glands analogous to that of the skin;
- 3) the organismus might have persisted in the glands in more or less attenuated form after a previous acute invasion;
- 4) changes in the gland might have predisposed to invasion by certain organisms; and
- 5) specific organisms might be associated with specific histologic changes.»



Er untersuchte darum Lymphdrüsen von sowohl Gesunden, als von Patienten mit verschiedenen Lymphdrüsenanschwellungen und fand, dass diese Drüsen normal intra Vitam allerlei Mikroben enthielten, unter anderen Diphtherioiden, dass aber ihre Anzahl in angeschwollenen, kranken Drüsen bedeutend vermehrt war. Kein Mikrob konnte als einer gewissen Krankheit eigentümlich bezeichnet werden.

Auch HARRIS und WADE fanden, dass die Diphteroiden auf diese Weise weit verbreitet sind. Sie fanden nämlich Diphteroiden nicht nur in Lymphdrüsen, sondern auch in Tumoren, leprösem Granulationsgewebe und anderen pathologischen Geweben sowie auch an der normalen Haut und in der Luft. Infolgedessen halten sie streng darauf, dass die Diphteroiden nur von saprophytärer Natur seien.

Eine etwas abweichende Auffassung hegt FORSSNER, der besonders aus Fällen von Gelenkrheumatismus, »pleomorphe Bazillen« reingezüchtete, welche deutlich der Gruppe der Diphteroiden angehörten. Er hält sie freilich in manchen Fällen für Saprophyten, will aber nicht die Möglichkeit ausschliessen, dass sie gelegentlich eine pathogene Rolle spielen.

In ähnlicher Weise spricht BUNTING. Klinisch und pathologisch anatomisch, behauptet er, haben die Krankheiten, bei denen diese Mikroben vorgefunden wurden, eine gewisse Ähnlichkeit. Es lässt sich denken, dass Mikroorganismen aus der Gruppe der Diphteroiden und von verschiedener Virulenz der Ursprung dieser verschiedenen Leiden seien, von welchen er besonders Morbus Hodgkin, Lymphosarkom, Leukämie, Morbus Banti, und Erythema nodosum nennt. »When we consider«, sagt er, »the varieties of streptococci and pneumococci for example, it requires no great stretch of imagination to accept the possibility that there are diphtheroids and diphtheroids.«

Fox fand keine bestimmte Ähnlichkeit zwischen den verschiedenen Stämmen von Diphtheroiden, die von 11 Fällen von Morbus Hodgkin isoliert waren. Er kommt nicht desto weniger zu der Schlussfolgerung, dass »more facts are demanded to show the exact relation of the diphtheroids to Hodgkins disease«.

Schliesslich sei erwähnt, dass SCHAUMANN bei Lupus pernio eine Mehrzahl diphtheroider Stämme von wechselnden Aussehen isoliert hat. Mit diesen Stämmen veranstaltete er Agglutinations- und Komplementablenkungsversuche; das Resultat



derselben wird folgendermassen resumiert: »Il résulte des recherches précédentes qu'à l'égard des microbes obtenus par la mise en culture des ganglions lymphatiques, le serum des malades n'est pas doué de propriétés agglutinantes bien nettes, mais que ce serum possède une action anticomplémentaire manifeste à l'égard des types diphtéroïdes et streptothriciens de ces microbes.»

Er behauptet jedoch, dass diese Mikroorganismen ätiologische Bedeutung für die betreffende Krankheit nicht besitzen. SCHAU-MANN erstattet auch Bericht über den Streit, der über die bei Lepra vorkommenden Diphtherioiden und deren Verhältnis zum Leprabazillus stattgefunden hat.

Im grossen Ganzen scheinen also die stärksten Gründe für die saprophytäre Natur dieser Mikroorganismen, vorzuliegen. Andererseits sei jedoch vorgehoben, dass die gefundenen Diphtherioiden ziemlich unvollständig studiert sind. Es ist darum nicht unmöglich, dass einige derselben, die, wie es scheint, weit getrennt sind, in der Tat mit einander identisch und möglicherweise einer bestimmten Krankheit eigen seien. Dass die Artbeschreibung so wenig wertvoll geworden ist und dem, der aus der Literatur einige bestimmte Typen herauszugreifen versucht, so wenig bietet, scheint mir teilweise darauf zurückzuführen zu sein, dass diese Mikroorganismen als Bakterien aufgefasst worden sind. Infolgedessen hat man sie als körnige Stäbchen beschrieben und allen den anderen viel wichtigeren Formen, in welchen sie auftreten, zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Auf diese Weise hat man keine Klarheit in der Systematik erhalten können. Der Begriff Diphtherioiden bezeichnet deutlich eine Mannigfaltigkeit von in der Natur weit verbreiteten und von uns wenig gekannten Arten; es scheint mir noch keineswegs ausgeschlossen, dass gewisse spezifische Arten bei einer oder einigen der oben genannten Lymphdrüsenkrankheiten eine ätiologische Bedeutung haben. Der Gedanke lässt sich ja auch vorwerfen, dass einige dieser Krankheiten, die pathologisch anatomisch einheitlicher Natur zu sein scheinen, ätiologisch verschiedenen Ursprung haben. Ähnliche Verhältnisse sind in der Pathologie nicht unbekannt. Sogar hinsichtlich Morbus Hodgkin haben einige eine derartige Erklärung gewagt, trotzdem diese Krankheit im Allgemeinen pathologisch anatomisch grosse Uniformität und Spezifität zeigt.

An und für sich ist es ja nicht unmöglich, dass diese Diphtheroiden chronische und akute Lymphdrüsenanschwellungen hervorrufen könnten, wenn auch ihr zahlreiches Vorkommen bei ähnlichen Krankheiten in einer natürlichen Weise dadurch erklärt werden kann, dass der beschädigte lymphoide Apparat ihrem Zuwachs nicht denselben Widerstand wie gewöhnlich entgegensetzt. Die Frage betreffs der Bedeutung dieser Pilze scheint aber trotz allem noch nicht gelöst zu sein. Erneuerte Untersuchungen dürften von Nöten sein. Dabei muss sicherlich zunächst Gewicht auf eine genaue morphologische und biologische Beschreibung sowie auf das Anstellen von Tierversuchen gelegt werden. Solche Versuche sind ja in gewissen Fällen, wie wir gesehen haben, mit Erfolg gekrönt gewesen und positiv ausgefallen, indem es gelungen ist, generelle Lymphdrüsenanschwellungen, wenn auch ohne sichere histologische Besonderheiten, zu bewirken.

Die morphologische und biologische Beschreibung dieses Falles wird im nächsten Kapitel gebracht, hier werde ich nur über einige serodiagnostische Versuche und Tierexperiment Bericht erstatten.

**Agglutination:** Drei Tage alte Eiagarkulturen wurden in physiologischer Kochsalzlösung verschlammt, und eine leicht homogene Emulsion erhalten. Agglutinationsversuche wurden mit drei Sera angestellt. Mit einem Normalserum (1) einem Serum (2) von dem Patienten, dessen Krankengeschichte oben wiedergegeben ist, und von dem die Bakterien reingezüchtet worden sind, und schliesslich mit einem Serum (3) von einem anderen im Krankenhaus aufgenommenen Patienten mit lymphatischer Leukämie, von dessen exstirpierten Lymphdrüsen bei Zuchtversuchen kein Wuchs erzielt wurde. Bei Mischung von 1 cm<sup>3</sup> der Bakterienemulsion und derselben Menge von Serum N:r 2 in Verdünnung 1:25 erhielt man sogleich einen grobflockigen Niederschlag bei vollständigem Aufklären der Flüssigkeit; Serum N:o 1 und N:o 3 geben keine ähnliche Reaktion, auch nicht nachdem die Serumkonzentration auf 1:5 erhöht wurde; erst bei einer Konzentration 1:4 entstand ein feinflockiger Niederschlag. Eher war also eine unzweideutige Spezifität bei dem Serum des Patienten vorhanden, von welchem das Antigen erhalten wurde. Die Reaktion von grösserer Verdünnung auszuführen schien darum unnötig; dies war übrigens mit Schwierigkeiten verbunden, da die Bakterienemulsion ohne

Zusatz von Serum nach Aufenthalt einiger Stunden in Thermostat bei 30° fast vollständig klar wurde.

**Komplementbindungsversuch nach Bordet-Gengou:** Die Versuche wurden in dem bakteriologischen Laboratorium des Stokholmer Gesundheitsamtes ausgeführt Als Antigen wurden drei Eiagarkulturen benutzt, die eine drei Tage, die andere sechs Wochen alt; von diesen wurden die Bakterienkolonien vorsichtig weggenommen und verschlammt in 10 cm<sup>3</sup> physiologischer Kochsalzlösung. Von dieser Verschlammung wurde in der Schlussreaktion 0,25 cm<sup>3</sup>, nachdem 1 cm<sup>3</sup> inkomplemente Haemolyse in der Kontrolle gezeigt hatte, als Antigen genommen. Nach Titrierung obengenannter drei Sera und der Komplemente wurden die Schlussreaktionen ausgeführt, die für Serum N:o 2 inkomplette Haemolyse zeigten. Die Hemmung war jedoch gering und das Resultat dieser Reaktion also nicht so unzweideutig wie bei den Agglutinationsversuchen.

Die obengenannten serologischen Versuche sagen streng genommen nichts hinsichtlich der Frage der ätiologischen Bedeutung dieser Mikroorganismen. Dass Serum N:o 2 spezifische Antikörperchen enthält bedeutet ja nur, dass der Körper solche erzeugt; der beschriebene Mikroorganismus braucht darum keinerlei Zusammenhang mit der Krankheit, an welcher der Patient leidet, zu haben. Der Versuch dieselben Antikörperchen in Serum N:o 3 darzutun misslang. Verfasser hatte in der Tat nicht zu hoffen gewagt, auf diesen Weg zur Klarheit zu kommen. Es schien nämlich höchst unglaublich, dass dieser Mikroorganismus der spezifische Erreger dieser Krankheit sein könne, weil er in diesem Falle sicherlich als solcher schon vorher bekannt gewesen wäre, zumal seine Züchtung keine grösseren Schwierigkeiten darbot. Es bleibt so nach die Möglichkeit bestehen, dass der gefundene Mikroorganismus in diesem speziellen Falle Bedeutung haben könne oder mit anderen Worten, dass die lymphatische Leukämie eine Reaktion gegen verschiedene der grossen Gruppe der Diphtheroiden angehörigen Arten von Mikroorganismen wäre. Die Gründe, die für eine solche Auffassung herangezogen werden könnten, scheinen Verfasser sehr schwach. Wahrscheinlich handelt es sich hier nur um ein gelegentlich vorkommendes banales Saprophyt. Eine solche Auffassung ist am meisten zusagend besonders infolge der vielen Krankheiten bei denen Diphtheroiden gefunden worden sind und ihnen fälschlich

ätiologische Bedeutung zugeschrieben worden ist. Ich brauche nur zu erwähnen, wie Bazillus Hoffman als Erreger von Xerosis conjunctivæ betrachtet wurde, und dass man bei Lepra und Paralyse Diphtheroiden gefunden, die mit diesen Krankheiten verbunden worden sind.

Ich kehre noch zu HARRIS und WADE zurück. Selbstverständlich haben diese Auctoren recht, wenn sie sagen, dass »this type of organism has been regarded too much from the standpoint of pathogenicity». Jedoch scheinen diese Verfasser etwas zu weit in die entgegengesetzte Richtung zu gehen. Ich führe folgende Äusserung derselben an: »When the prevalent Bacillus subtilis, Bacillus proteus, Staphylococcus, or other ordinary aerobic organismus are met with in bacteriologic work, they are discarded as irrelevant contaminators. However, should a diphtheroid be changed upon particularity if it be somewhat difficult to cultivate, one is apt to assume an etiological significance for this particular organism, and to undertake the establishment of such a property, without sufficiently considering the likelihood of its being present as an accidental or associated non-pathogen. Many diphtheroidal organisms of the acid-fast group, such as Bacillus smegmatis, are extremely difficult of cultivation, yet as far as is known they are non-pathogenic. The more rapidly and luxuriantly growing types of the group of diphtheroids are not easily mistaken, since they are so frequently encountered upon the skin surface, in the hair, and particularly in the protected natural cavities, the conjunctiva and genitalia. Even here, however, occasionally other types are encountered, which being apparently less saprophytic attract more attention».

Gegenüber dem Obengenannten kann jetzt eingewandt werden, dass ebensogut wie die Staphylokokken als Saprophyten und Krankheitserreger auftreten können, auch die Diphtheroiden dasselbe tun können. Ferner ist bekannt, dass wenigstens säurefeste Mikroorganismen, wie der Heubazillus, der Smegmabazillus u. a., die ihrer Morphologie nach mit den Diphtheroiden übereinstimmen, und die deutlich derselben Gruppe angehören, bei den Versuchstieren generalisierte, knotenförmige Granulationsgewebestbildungen erzeugen können. HARRIS hat selbst ähnliche Beobachtungen gemacht. Der Tuberkelbazillus, der selbstverständlich auch hierher gehört, kann ja generalisierte tuberkulöse Lymphadenitis erzeugen, wenn auch



der Typus von Systemkrankheit nie so hervortritt, wie es bisweilen bei Morbus Hodgkin der Fall ist. Man fragt sich dann, warum sollen die nicht säurefesten Formen keine Krankheiten hervorbringen können? Können sie nicht wie die Staphylokokken suppurative Prozesse erzeugen und wie der Tuberkelbazillus und die Pseudotuberkelbazillen proliferative Entzündungen unter Bildung von Granulationsgewebe mit oder ohne besondere Lokalisation zu den Lymphdrüsen bewirken? Die Antwort dieser Fragen kann nur durch Reinzüchtung und Tierversuche in grossem Masstab erhalten werden. Ähnliche Versuche sind bis jetzt nur von wenigen Forschern ausgeführt worden, von denen unter den Jüngeren besonders Fox genannt werden soll. Verfasser hat vorläufig keine systematischen Untersuchungen ausführen können, hauptsächlich infolge des durch die Kriegsverhältnisse verursachten Mangels an Versuchstiere. In einer Mehrzahl von Fällen habe ich jedoch solche Mikroorganismen beobachtet, die für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen waren. So beispielsweise in suppurierenden Operationswunden nach Ohrenoperationen, in chronischen Periostiten und in den allgemein angeschwollenen Lymphdrüsen bei einem Fall von akuter Glomerulonephritis. In allen diesen Fällen sind sie reichlich vorgekommen und in Reinzüchtung. Ich kann deshalb mit FORSSNER mich nicht von dem Gedanken frei machen, dass diese Diphtheroiden recht oft pathogen sein können und unter anderem die Ursache zu chronischen Lymphdrüsenanschwellungen bilden können.

**Tierversuch:** Die Tierversuche sind noch nicht abgeschlossen, aber sie sind zurzeit vollkommen negativ ausgefallen.

### KAP. III.

#### Beschreibung des gezüchteten Mikroorganismus.

##### A.

##### Kulturelle Verhältnisse.

*Wachstum:* Hinsichtlich ihrer Keimfähigkeit verhielten sich die Pilze der zuerst erhaltenen Kulturen und die der durch mehrmalige Überimpfungen erhaltenen etwas verschieden. Sie wuchsen nämlich anfangs langsam und zeigten erst nach 5—6 Tagen sichtbare Kolonien; allmählich gewöhnten sie sich aber an die Nährböden und wuchsen nachher schneller und besser aus.



*Agarplatten.*

Die 24-stündigen Kulturen zeigen keine makroskopischen Kolonien. Nach 48 Stunden bemerkt man kleine, fürs Auge kaum sichtbare, schwach gelbgefärbte, tropfenähnliche Bildungen. Bei schwacher Vergrösserung zeigen diese Kolonien ein wechselndes Aussehen. Die meisten sind rund und haben einen ebenen Rand und eine ebene Oberfläche. Einige von diesen zeigen jedoch im Zentrum eine Erhöhung, die oft die Form eines kristallähnlichen, drei oder vierzackigen Sterns zeigte. Oft besteht die ganze Kultur aus einer solchen sternförmigen Bildung. Gewöhnlich sind die Sterne dreizackig mit sehr stumpfen Winkeln zwischen den Zacken, die an der Spitze mehr oder weniger abgerundet sind. Viele Kolonien erhalten auf diese Weise ein rosettenähnliches Aussehen. Nirgends Ringbildung um das Zentrum oder Ausläufer vom Rande hinaus. Die Kolonien sind nur an der Oberfläche und in den äussersten Schichten der Platte vorhanden. Ihre Konsistenz ist anfangs weich, aber schon nach 72 Stunden sind sie so fest geworden, dass sie im Ganzen mit der Platinanadel gegen die Unterlage, ohne zu zerbrechen, verschiebbar sind. Sie können auf ähnliche Weise vom Nährboden leicht abgehoben werden. Hinsichtlich der Form der Kolonien sei schon hier angeführt, dass SCHAUMANN ähnliche Kolonien von den von ihm reingezüchteten vorher genannten Diphtheroiden beschreibt und abbildet, und dass M. NEISSER und GINS behaupten, solche Formen bei dem Diphtheriebazillus beobachtet zu haben.

Die Kolonien wachsen auf Agarplatten langsam und erreichen erst nach 8—10 Tagen halbe Stecknadelkopfgrösse. Sie werden immer mehr tropfenähnlich und zeigen eine saftig glänzende Oberfläche. An Agarplatten erreichen die Kolonien keine grössere Ausbreitung; dies kommt daher, dass sie für ihr Wachstum einen bedeutenden Feuchtigkeitsgrad erfordern, was auch beim Züchten auf anderen Nährböden hervorgeht.

*Agarstrichkultur.*

Die Kolonien haben diesselbe Form und dasselbe Aussehen, wachsen aber schneller und besser und werden grösser. Auf alten, ein wenig eingetrockneten Nährböden ist kein Wachstum zu erzielen. Die Reaktion des Kondenswassers wird nicht verändert.

*Agarstichkultur.*

Kein Wachstum in dem Stichkanal, sondern nur an der Oberfläche um seine Mündung herum.

*Gelatinaplatten und Gelatinastrichkultur.*

Nur in seltenen Ausnahmefällen einige kleine Kolonien, denjenigen auf Agarplatte ähnlich. In den allermeisten Platten und Rohren kein Wachstum.

*Gelatinastichkultur.*

Kein Wachstum.

*Bouillonkultur.*

Wachstum etwas langsamer als auf Agar. Die Kultur bildet an der Oberfläche eine lockere Haut, von verschiedener Dicke in verschiedenen Kulturen. Die dicksten Hautbildungen werden in Rohren, die zuerst 5—30 Minuten im Thermostat bei 43° gestanden haben und nacher bei 37° gewachsen sind, beobachtet. Die Hautbildungen zerfallen leicht beim Schütteln der Rohre und zinken zu Boden. Die Flüssigkeit unter dem Häutchen ist vom Anfang an getrübt. Von den in der Flüssigkeit wachsenden Mikroorganismen und dem herunter zinkenden, zerfallenen Oberflächmembran bildet sich allmählich ein Bodensatz. Dieser wird schleimig und erhebt sich beim Schütteln zu einer Säule. Die Schleimbildung ist auffallend und kommt nur in Bouillonkulturen vor. Die Reaktion des Nährbodens wird nicht verändert.

*Eiagarstrichkulturen.*

Auf Eiagar wachsen die Mikroorganismen am schnellsten und kräftigsten aus. Sie bilden auf diesem Nährboden einen gelbgefärbten, weichen Rasen von glänzendem Aussehen. Die Reaktion des Nährbodens wird nicht verändert.

*Loeffler-Serumstrichkultur.*

Wachstum langsam und schlecht.

*Glycerinkartoffelkultur.*

Gutes, aber langsames Wachstum. Die Kulturen bilden einen ebenen Belag, der nach Konsistenz und Farbe dem Ohrenschmalz ähnlich ist.

*Zuckerhaltige Nährböden.*

Zusatz von 2 %-iger Traubenzuckerlösung, Milchezuckerlösung, und Malzextraktlösung zu Bouillon oder Agar verhindert je-

des Wachstum. Wird der Zuckergehalt in der Bouillonkultur bis unter 1% gesenkt tritt Wachstum ein, das kräftiger wird je mehr das Procent verringert wird. Das Aussehen der Kulturen weicht von den gewöhnlichen Bouillonkulturen nicht ab. Die Reaktion des Nährbodens wird nicht verändert. Gasbildung findet nicht statt, wie durch Anwenden von Gärkolben festgestellt wurde. In Schüttelkultur mit Traubenzuckeragar kein Wachstum.

#### *Milchkultur.*

Milch wird nicht koaguliert. Langsames Wachstum teils an der Oberfläche, teils in der Flüssigkeit, die nach 14 Tagen eine schwach gelbliche Farbe annimmt; gelben Bodensatz und Häutchen an der Oberfläche wie in den Bouillonkulturen. Die Reaktion des Nährbodens wird nicht verändert. Keine makroskopische Schleimbildung.

#### *Blutagarplatten.*

Gutes Wachstum; die Kolonien sind gelblich; keine Hämolyse. Das Wachstum ist reichlich, auch bei Zusatz von bedeutender Menge Blut.

#### *Sauerstoffbedürfnis.*

Bei Anaërob-Züchtung in H-Atmosphäre und nach WRIGHT-BURRI kein Wachstum. Der Mikroorganismus ist also obligat anaërob.

#### *Widerstandsfähigkeit gegen:*

*Austrocknen:* Die Bakterien sind für Austrocknen sehr empfindlich; die oberen Kolonien in einem Agarrohr sind schon gestorben ehe das Austrocknen des Agars beobachtet werden kann; diese Empfindlichkeit hat jedoch nach monatelangem Wachstum auf künstlichem Nährboden bedeutend abgenommen. Seidene Fäden in Bouillonkultur eingetauscht und über Nacht in offener Petrischale aufbewahrt, geben auf Bouillon überführt kein Wachstum.

*Hitze:* Auch Hitze gegenüber ist der Mikroorganismus sehr empfindlich. In Bouillonkulturen, die eine Stunde lang bei 45° in Thermostat gestanden haben, sind keine lebendigen Individuen mehr vorhanden. Wird die Temperatur bis zu 48° erhöht, sterben sie schon in fünf Minuten. Alte und junge Kulturen und verschiedene Nährböden verhalten sich in ähnlicher Weise. Hitzeresistente Formen sind nicht vorhanden.

*Licht:* Eiagarkulturen in diffusum Tageslicht zeigen dasselbe reiche Wachstum wie im Dunkel. Die Kulturen sind nach 4-stündiger Beeinflussung von direktem Sonnenlicht nicht abgetötet.

*Ansprüche an die Temperatur:*

Eiagarkulturen zeigen zwischen 25° und 37° dasselbe kräftige Wachstum; bei niedrigerer Temperatur nimmt das Wachstum allmählich ab um bei 10° ganz aufzuhören; bei steigender Temperatur verhalten sich die Mikroorganismen in ähnlicher Weise; in Kulturen die drei Tage lang in einer Temperatur zwischen 39°—41° gestanden haben, kein Wachstum.

## B.

### Morphologie.

#### Eintägige Kulturen.

*Agarkulturen:* In den makroskopisch kaum sichtbaren,  $\frac{3}{4}$  Tag alten Agarkulturen wächst der Mikroorganismus in Form von Kokken. Ein mit Fuchsin gefärbtes, in Hitze fixiertes Ausstrichspräparat macht daher den Eindruck irgend eines Mikrokokkus. Auch die Grösse der Zellen stimmt mit der bei dieser Gattung gewöhnlichen überein. Fig. 5, Taf. IV zeigt das Aussehen eines solchen Ausstrichpräparates. Untersucht man die Präparate näher, findet man ausser zahlreichen runden Formen (Fig. 1, Taf. I) auch einzelne stäbchenförmige Formen (Fig. 4, Taf. I) ebenso Übergänge zwischen diesen (Fig. 3, Taf. I). Diese Zellen kommen teils vereinzelt, teils durch einen feinen Faden mit einander verbunden, vor. (Fig. 2. und 5, Taf. I.) Dieser Faden ist in den Tuschpräparaten deutlich sichtbar und lässt sich auch färben. In hängendem Tropfen sehen die von einem deutlichen Membran umgebenen Zellen vollkommen homogen aus; Körnchen u. dgl. können also nicht beobachtet werden. Bei Färbung nach MEYERS.<sup>1</sup> Kernfärbungsmethode für Bakterien scheinen die Zellen auch strukturlos zu sein.

<sup>1</sup> »Man mischt 2 ccm konzentrierter alkoholischer Fuchsinlösung mit 10 ccm Alkohol von 95 % und 10 ccm Wasser und benutzt diese verdünnte Lösung zum Färben. Zur Kernfärbung ruht man eine kleine Öse der Kultur in einen Tropfen Formol auf dem Objektträger ein und lässt das Formol 4 bis 5 Minuten auf die Bakterien einwirken. Hierauf setzt man 1—2 Tropfen Fuchsinlösung zu und rührt mit dem Platinadragt gut um. Nachdem die Fuchsinlösung 10 Minu-



In Hitze fixierte, getrocknete Ausstrichspräparate färben sich mit Methylenblau schlecht, mit Fuchsin und Kristallviolett dagegen gut. ROMANOWSKYfärbung nach GIEMSA gibt schwach gefärbte, aber scharf hervortretende Bakterien. Zur Gramfärbung verhalten sich die Abstichkulturen anders wie die ursprünglichen Kulturen. Die letzteren zeigten nämlich ausgeprägte Gramfestigkeit; diese Eigenschaft ging allmählich verloren. Fig. 1, Taf. III zeigt eine Mikrophotographie eines Grampräparates von einer 10-tägigen Ursprungskultur. Die Bakterien sind nicht säurefest.

### *Eiagarkulturen.*

In diesen zeigt der Mikroorganismus ein anderes Aussehen; die überwiegende Mehrzahl von Individuen besteht nämlich aus längeren oder kürzeren Fäden, die ein Netzwerk bilden. Die Fäden sind im Grossen und Ganzen unverzweigt; einzelne dagegen sind deutlich verästelt. Sowohl in den Tuschpräparaten, als in hängendem Tropfen bemerkt man, dass die Fäden aus mehreren kürzeren oder längeren Gliedern zusammengesetzt sind. Die Enden der Glieder sind zugespitzt und vereinigen sich mit dem nächstfolgenden durch einen schmalen Faden in derselben Weise wie oben bei den gerundeten Zellen in den Agarkulturen beschrieben wurde. (Fig. 7, 8, 9, 10, 13, Taf. I; Fig. 4, Taf. IV). Sind die Fäden verästelt, sieht man in den Tuschpräparaten an der Verzweigungsstelle eine sehr charakteristische, hellere Partie von gerundeter Form. Dies wird — wenn auch nicht so deutlich — an der Mikrophotographie Fig. 4, Taf. IV sichtbar. Hier sieht man auch wie die Enden der Fäden zugespitzt sind; die feinen Verbindungen treten dagegen nicht hervor, weil die Photographie bei dieser starken Vergrösserung nicht ganz scharf geworden ist. Bei Färbung mit LOEFFLERS Methylenblau und GIEMSA treten in den Fäden einzelne blaugefärbte Körnchen hervor, die den Querschnitt des ganzen Fadens ausfüllen. Diese Körnchen sind in hängendem Tropfen nicht sichtbar und auch nicht bei Behandlung nach MEYER in oben beschriebener Weise. Ausser diesen Körnchen sieht man auch schwächer und stärker gefärbte

---

ten unter mehrmaligem Umrühren eingewirkt hat, untersucht man eine Öse voll des Gemisches unter dem Mikroskop. Treten die Kerne der Bakterien noch nicht hervor, so untersucht man nach je 5 Minuten wieder bis alle Kerne deutlich in der rotviolettten Farbe, welche die Fuchsinlösung beim Vermischen mit Formol annimmt, hervortreten.)



Partien unregelmässig mit einander wechselnd; auch in den Tuschpräparaten ist am Zellenkörper ein wechselndes Aussehen wahrzunehmen, indem einige Partien heller sind, andere dunkler. In hängendem Tropfen sehen die Fäden homogen aus. Diese Verhältnisse treten aber in anderen Kulturen besser hervor; ich komme deshalb unten auf diese Eigentümlichkeiten zurück. Ausser diesen Fäden sieht man indessen bei näherer Beobachtung hie und da einzelne Formen, die sich mehr als Diplokokken darstellen, zugespitzt oder abgerundet und den vorher beschriebenen in Agarkulturen vorkommenden ähnlich (Fig. 6, 11, 12. Taf. I).

### *Bouillonkulturen.*

In diesen zeigt die überwiegende Mehrzahl der Bakterien die Form kurzer Stäbchen, reihenweise nach einander liegend. (Fig. 14, Taf. I; Fig. 12, Taf. III). Häufig zeigt dann das in dem einen Ende liegende Stäbchen einen deutlichen Einschnitt in der Mitte, wie aus Fig. 12, Taf. III hervorgeht. Die Färbungsverhältnisse sind dieselben wie in den Eliagar- und Agarkulturen, ausser bei Benutzung von Kristallviolett; bei dieser letztgenannten Färbung stellen sich nämlich einzelne Mikroorganismen als dicker und unregelmässig geformt heraus, gerade als wären sie mit einer schleimigen Masse belegt, die sich gefärbt hat. Ähnliches tritt bei Benutzung von Methylblau nicht auf. Diese Verhältnisse sind in älteren Kulturen deutlicher sichtbar, und ich komme darum weiter unten auf diese Sache zurück. In diesen jungen Kulturen habe ich mit grosser Mühe zu unterscheiden versucht, ob Beweglichkeit vorkommt oder nicht. So viel ist sicher, dass die langen Fäden und übrige in älteren Kulturen vorkommenden, eigentümlichen, unten beschriebenen Formen unbeweglich sind. Wie die Sache dagegen bei den kokkähnlichen Formen liegt, ist mehr zweifelhaft. Nimmt man als Untersuchungsmaterial einen Tropfen von einer direkt aus dem Thermostat genommenen Bouillonkultur oder Agarkultur und untersucht auf heizbarem Objektisch, beobachtet man kurze Stäbchen und eine Menge Kokken, welche keine andere als Molekularbewegung zeigen; daneben sieht man indessen einzelne, oft äusserst kleine Formen, die eine sich nur mit Schwierigkeit als Molekularbewegung erklären lassende Bewegung zeigen. Die meisten

kreisen in weiten Bahnen im Präparat, oft in umgekehrter Richtung; die Bahnen sind viel grösser als bei Molekularbewegung und die Schnelligkeit der Mikroorganismen in diesen grossen Bahnen ist auch eine andere, weit grössere; bisweilen, aber nur mehr selten, erblickt man einen solchen Mikroorganismus, der sich mit grosser Schnelligkeit über das ganze Sehfeld in einer geraden Linie bewegt und verschwindet ohne dass man eine Beugung der Bahn beobachten kann. Geisselfärbung nach LÖFFLER und VON ERMENGEM hat durchwegs negatives Resultat gezeigt. Die Frage betreffs der Beweglichkeit muss ich vorläufig offen lassen. Auf Grund der ganzen Morphologie, die der Mikroorganismus darbietet, scheint es ja à priori recht unglaublich, dass er beweglich sein könne. Der Umstand, dass nur gewisse Formen beweglich seien, streitet ja nicht notwendig gegen das, was man gewohnt ist, von den Bakterien anzunehmen. Deshalb halte ich es, teils auf Grund oben erwähnter Beobachtungen, teils infolge früherer ähnlicher Beobachtungen von anderen Forschern, nicht für unmöglich. Diese Fragen werden indessen im folgenden näher berührt werden, wo ich auch die nahe zur Hand liegende Annahme, dass es sich hier nur um eine Verunreinigung handeln könne, zur Diskussion aufnehmen werde.

Vorläufig werde ich indessen aus den obengenannten unsicheren Beobachtungen hinsichtlich der beweglichen Bakterien keinerlei Schlüsse ziehen. Ob diese ihre Morphologie nach denselben Verhältnissen zeigen, wird am besten an einem Mikroorganismus, dessen Bewegung unumstritten ist, studiert. Teilweise liegen schon sehr wertvolle Untersuchungen dieser Art von ALMQUIST vor, worauf ich ebenfalls später zurückkommen werde.

### Dreitägige Kulturen.

#### *Agarkulturen.*

Die überwiegende Anzahl Individuen stellen sich jetzt nicht mehr als Kokken dar, sondern als Kokkobazillen oder Bazillen. Freilich kommen einzelne Kokken vor, aber diese sind, wie aus Fig. 10, Taf. IV hervorgeht, von äusserst geringer Anzahl. Ausser dieser bemerkenswerten Metamorphose zeigen die Zellen ausserdem einige körnige Einlagerungen; in hängendem Tropfen scheinen sie freilich immer homogen zu sein, wird aber mit Methylenblau gefärbt, beobachtet man an der

Mitte des Stäbchens oder in seinen beiden Enden ein Körnchen, das stärker gefärbt ist als der übrige Bazilluskörper. Körnchen von demselben Aussehen werden auch bei Färbung mit Kristallviolett und GIEMSA ebenso wie bei MEYERS oben genannten Kernfärbung beobachtet. Am besten treten indessen die Körnchen hervor, wenn bei dieser letzteren Färbung zu der Formalinbakterienmischung anstatt Fuchsin Methylenblau zugesetzt wird. Die Körnchen sind in den bazillären Formen vorzugsweise zur Mitte der Zelle lokalisiert; in den Kokkobazillen sieht man am häufigsten eines in jedem Ende; sie treten nicht in allen Zellen hervor; Scheinbilder von Körnchen kommen ebenfalls vor, indem gebogene Zellen in der Weise im Präparat liegen, dass der Bogen in dem Plan des Lichtbündels zu liegen kommt, wobei die Enden stärker gefärbt scheinen, weil man durch mehr Protoplasma sieht als der Querschnitt enthält. Dass Körnchen in den Enden wirklich vorkommen, konstatiert man jedoch mit Sicherheit in den Zellen, wo der Bogen im Plan des Präparats und nicht in dem des Lichtbündels liegt. Fig. 34, 35, 36, Taf. I und Fig. 10, Taf. IV zeigen solche Körnchen mit Methylenblau gefärbt. Ihre Natur ist schwer zu bestimmen. Auf Grund ihrer Gleichförmigkeit und gleichen Grösse und weil sie in den Zellen in einer regelmässigen Anzahl von entweder eins oder zwei Körnchen vorkommen, würde es nahe zur Hand liegen, sie als Kerne aufzufassen. Noch mehr verlockend wird es dadurch dass sie von MEYERS Kernfärbung positiv gefärbt werden und Kochen widerstehen. Es kann sich also wenigstens nicht um Volutin handeln, da dieser in Bakterien- und Pilz-Zellen in Klumpen vorkommende Stoff sich nach MEYER und GRIMME beim Kochen im Wasser leicht löst. Dass es Kerne sein sollten, scheint mir jedoch auf Gründen, auf die ich unten näher eingehen werde, wenig glaublich. Auch der Umstand, dass sie Methylenblau leicht aufnehmen und bewahren spricht gegen ihre Kernnatur; die Kerne der Sprossspilzzelle verhalten sich nämlich, nach dem was MÖLLER u. a. behaupten, nicht in dieser Weise. Dasselbe ist auch nach MEYER der Fall mit den Kernen der Bakterien. Die Körnchen bestehen nicht aus Fett. Färbung mit Sudan III mit und ohne Formalinfixierung und nach QUENSEL mit Cadmiumsudan gab durchgehend negatives Resultat.

*Milchkultur.*

Die Mikroorganismen bilden hier kürzere oder längere Fäden, Stäbchen, Kokkobazillen, Kokken und Diplokokken. Die stäbchenförmigen Bildungen zeigen durchwegs eine Körnigkeit, die auch in hängendem Tropfen aber vor allem bei Methylenblaufärbung hervortritt. Die Körnchen kommen hier nicht einzeln wie in den Agarkulturen vor, sondern liegen in Mehrzahl im Zellkörper; in den langen Fäden bilden sie lange streptokokkenähnliche Ketten, weil die Substanz zwischen denselben nur unbedeutend gefärbt ist. Die Körnchen sind ungleich gross; im Allgemeinen scheinen sie den ganzen Querschnitt des Zellkörpers einzunehmen; oft scheinen sie grösser als dieser und über die Zellenkonturen hinauszquellen. Viele von diesen Formen haben grosse Ähnlichkeit mit dem Diphtheriebazillus. Ihren Farbenreaktionen nach gleichen die Körnchen vollständig den oben beschriebenen in den Agarkulturen vorkommenden. Die körnigen Stäbchen und streptokokkenähnlichen Ketten werden in Fig. 3, Taf. IV schön demonstriert.

*Eiagarkulturen.*

Die Bakterien bilden ein Netzwerk von langen unverzweigten Fäden.

*Bouillonkulturen.*

Die Kultur ist jetzt makroskopisch schleimig. Bei Färbung mit Kristallviolett färbt sich nun der Schleim; die Mikroorganismen sehen unregelmässig geformt aus mit verwischter Abgrenzung, als hätte an denselben ein schmieriger Belag. Beim Studium ihres Aussehens müssen darum nur Untersuchungsmethoden benutzt werden, wo der Schleim nicht störend auftritt. Kristallviolett und GIEMSA-Färbung können daher nicht benutzt werden, dagegen Methylenblau und verdünntes Fuchsin, das den Schleim nicht färbt; in hängendem Tropfen sieht man nichts vom Schleim und merkwürdigerweise auch nicht in den Tuschpräparaten; in älteren Kulturen tritt doch der Schleim auch in diesen Präparaten hervor, was später näher besprochen werden soll. Fig. 8, Taf. IV zeigt die Schleimbildung mit Kristallviolett gefärbt in einer etwas älteren (5 Tage) Bouillonkultur.

In den Bouillonkulturen von diesem Alter kommt eine Menge verschiedener Formen vor, die mir grosse Bedeutung für die



Diskussion über die Fortpflanzung dieser Mikroorganismen zu haben scheinen. Ich gebe deshalb eine genaue Beschreibung derselben.

1. Kokkenähnliche, kreisrunde Bildungen den vorher beschriebenen, in jungen Agarkulturen reichlich vorkommenden Formen vollkommen gleich. Sie haben eine Grösse von rund  $0.9 \times 0.9 \mu$ . Fig. 2, Taf. IV demonstriert ein Paar solche Bildungen.

2. Stäbchen im Ende abgerundet und denjenigen in den Agarkulturen gleich (Fig. 10, Taf. IV).

3. Übergangsformen zwischen Kokken und Stäbchen, eirunde Bildungen (Fig. 9, Taf. III).

4. Stäbchen mit einem leichten Einschnitt an der Mitte (Fig. 9 und 12, Taf. III).

5. Stäbchen mit tieferem Einschnitt an der Mitte oder näher an dem einen Ende. Hantelähnliche Formen. (Fig. 7 und 9, Taf. III).

6. Mikroorganismen mit einem Einschnitt nahe dem einen Ende und mit dem einen Teil bedeutend kleiner als der andere (Fig. 8, Taf. III).

7. Keilförmige oder in beiden Enden zugespitzte, am häufigsten in Dipploform vorkommende kokkobazilläre Bildungen (Fig. 39, 40, 41, Taf. I). Diese sind auf vielen von den Nährböden sehr gewöhnlich und auf einer Mehrzahl der Mikrophographien wiederzufinden (Fig. 1, 3, Taf. III).

8. Ferner kommen Formen vor, von denen es schwierig ist zu unterscheiden, ob man es mit zwei mit einander zusammenhängenden Zellen zu tun hat oder mit einer einzigen in der Mitte durch einen Einschnitt eingeschnürten; also Übergangsformen von der einen zur anderen. An der Einschnittsstelle ist dann das Protoplasma häufig wenig färbbar; in dem Tuschpräparaten tritt diese Partie durch ein dunkleres Aussehen den glänzenden Enden gegenüber hervor. Es sieht aus, als hätte sich das Protoplasma von diesem zentralen Gebiet unter Hinterlassung eines schwach färbbaren Safttraumes zurückgezogen (Fig. 1, 8, Taf. III). Schliesslich erhält man Formen, wo Protoplasma zwischen den beiden gefärbten Körpern weder in gefärbten Präparaten, noch in Tuschpräparaten nachzuweisen ist. Im Gegensatz hierzu stehen Formen, wo das Protoplasma an der Einschnittsstelle stark färbbar und



gerade bis sie zu einem Faden reduziert, deutlich wahrnehmbar ist; Fig. 9, Taf. III zeigt diesen Fall deutlich.

9. Fäden, oft von bedeutender Länge. Einige von diesen zeigen Verzweigung und einige von diesen Zweigen zeigen in den Enden oder an den Seiten runde Ausbauchungen, gerade als ob sie in Begriff ständen, eine Zelle abzuschneiden (Fig. 2, Taf. IV). Manche Fäden zeigen, wie es scheint, vollständig abgeschnittene Bildungen durch einen feinen Faden mit dem Mutterzweig zusammenhängend. Auf Fig. 9, Taf. III sieht man einen solchen Zweig mit einer an jeder Seite, wie es scheint, abgeschnittenen, gerundeten Bildung. Das eine Ende des Zweiges spaltet sich ausserdem in zwei Knospen. Auf Fig. 2, Taf. IV sieht man einen langen Faden, der an der einen Seite eine hügelartige Ausbauchung zeigt, die als Anfang entweder eines Zweiges mit Spitzenwachstum oder einer solchen gerundeten gestielten Bildung gedacht werden kann.

10. Kokkobazilläre und bazilläre Individuen mit zentraler, schwächer färbbarer, wohl begrenzter Partie, die oft das Aussehen eines quergehenden Bandes hat. Diese »en navette«-Form ist deutlich etwas anders als die helleren Partien, die in Zellen mit Einschnitten beobachtet werden. Das Phänomen wird auch in den Tuschpräparaten und in hängendem Tropfen beobachtet (Fig. 9, Taf. III).

Schliesslich ist zu erwähnen, dass die Zellen, von welchem Aussehen sie auch sein mögen, in den mit Vorsicht hergestellten Präparaten in grossen Verbänden mit einander zusammenhängen. Die kürzeren Formen geben dann Bilder, die ungesucht an die Sprossmycelien der Hefepilze erinnern (Fig. 1, 2, Taf. II. Fig. 7, Taf. III). Dass die Verbindung fadenförmig ist wird leicht in hängendem Tropfen beobachtet. Die Zellen liegen nicht absolut an einander und bei Bewegung in den Präparaten sieht man sie um einander schwingen in einer Weise, die nicht stattfinden könnte, wäre die Verbindung nicht fadenförmig. Hierbei entstehen oft Bilder, die den bekannten beim Diphtheriebazillus so vielbeschriebenen V-Formen vollständig ähnlich sind. (Fig. 42, Taf. I). Meistens ist der Faden so fein, dass er weder in hängendem Tropfen noch in Tuschpräparaten, noch in gefärbten Präparaten sichtbar ist. Bisweilen kann man ihn, wie oben erwähnt wurde, bei allen drei Untersuchungsmethoden deutlich erkennen.

### *Glycerinkartoffelkulturen.*

Die an der Kartoffel wachsenden Mikroorganismen zeigen in verschiedenen Theilen der Kultur eine wechselnde Morphologie. Ausser diesem beachtenswerten Umstande bieten die verschiedenen Formen nichts von Interesse, indem sämtliche in den vorher beschriebenen Kulturen vorkommen. Dagegen wachsen in der glycerinhaltigen Bodenflüssigkeit andere Formen, die nirgends in übrigen Kulturen so ausgeprägt vorhanden sind. Hier treten nämlich gebogene Stäbchen auf, deren Enden nicht im selben Plan liegen; sie sind also Vibrionen. Die Vibrionen sind am häufigsten zu langen schraubenartigen Verbänden vereint. Die Enden der Einzelzellen sind abgerundet, laufen aber in eine feine Spitze aus, die in einen kurzen Faden übergeht, welcher die nachfolgende Zelle mit der vorhergehenden verbindet (Fig. 9—11, Taf. II; Fig. 6, Taf. III und Fig. 6. Taf. IV). Die Vibrionenverbände zeigen bisweilen eine deutliche Verzweigung theils dichotomisch, theils in der Form vom Hauptstamme entspringenden Knospenbildungen. Beide Arten von Verzweigung sind in Fig. 6, Taf. III deutlich sichtbar.

### **Achttägige Kulturen.**

#### *Bouillonkulturen.*

Die Bakterien haben jetzt ganz andere Formen als in den jüngeren Kulturen angenommen. Während die Stäbchen und Fäden vorher im Allgemeinen von ungefähr derselben Dicke waren und im grossen Ganzen parallel laufende gerade Zellwände zeigten, sieht man jetzt Anschwellungen entweder in den Enden oder anderswo am Stamme; das eine Ende kann zu einem zugespitzten Klumpen angeschwollen sein, während das andere in einen allmählich sich verdünnenden Faden ausgezogen ist. Dadurch entstehen froschwurmähnliche ziemlich charakteristische Formen (Fig. 4, Taf. III). Ferner sieht man gebogene, ungleich dicke, scharf abgeschnittene oder mit gerundeten Enden versehene Bildungen und eine Menge anderer phantastischen Formen. Kurzum das Präparat zeigt das mannigfaltige Aussehen, das ältere Kulturen von Muc- oder Corynebakterien zu haben pflegen. Am besten werden die Bilder in Fig. 4, Taf. III wiedergegeben. Alle diese Formen werden nicht nur in gefärbten Trockenpräparaten, sondern auch in hängendem Tropfen beobachtet. Es kann sich also

hier nicht um durch unregelmässige Schleimauflagerung entstandene Verdickungen oder Schleimfäden handeln, denn teils hat ja der Schleim keine solche Lichtbrechungsfähigkeit, dass er in dieser Weise in hängendem Tropfen beobachtet werden könnte, teils zeigen die Zellen deutliche Wandkonturen.

An anderen Stellen in demselben Präparate, von dem Fig. 4, Taf. III genommen ist, sieht man die Mikroorganismen in der Form von unerhört langen, gleich dicken, zu einem Knäuel zusammengeballten Fäden (Fig. 10, Taf. III); an anderen wiederum sieht man spiralförmige Fäden oder regelmässig wellenförmige Individuen, die grosse Ähnlichkeit mit Spirillen und Spirochaeten haben. Man sieht nämlich teils gleich breite, gröbere spiralförmige starre Fäden, teils feinere, wellenförmige, äusserst flexible Fäden; jene wie diese können entweder selbstständige Bildungen oder Teile eines geraden Fadens sein (Fig. 3—8, Taf. II; Fig. 3, 11, Taf. III; Fig. 1, Taf. IV). Die Enden laufen oft in einen langen, äusserst feinen, bisweilen spiralgedrehten Faden aus (Fig. 4—5, Taf. II; Fig. 3, Taf. III). Einige von den Fäden sowohl die spiralförmigen als auch die geraden zeigen bisweilen eine keulenähnliche Anschwellung wie sie unter den Corynebakterien vorkommt (Fig. 37, Taf. I; Fig. 5, Taf. III). Bei einem Teil der Mikroorganismen sind die Enden abgerundet oder nur leicht zugespitzt. Sowohl die oben beschriebenen unregelmässigen Formen, als auch die spirill- und spirochaetenähnlichen Fäden zeigen bemerkenswerte strukturelle Verhältnisse; diese haben, ob es sich um getrocknete, in Hitze fixierte Präparate oder um mit Formalin oder durch Kochen fixiertes Material handelt, dasselbe Aussehen.

Die langen Stäbchen oder Fäden sind deutlich septiert und erinnern sehr an den Diphtheriebazillus. Die Septierung ist sicherlich dadurch entstanden, dass gewisse Teile des Zellkörpers einen anderen Farbenton angenommen haben als der Körper im Ganzen. Man sieht nämlich in den Methylenblaupräparaten dunkler blaufärbte, gerundete Klumpen oder Zylinder, die den Querschnitt der ganzen Zelle ausfüllen, mit helleren Partien wechselnd. Der Grad des Unterschiedes der Farbenintensität ist sehr verschieden. In vielen Fällen haben die helleren Partien kaum irgend eine Farbe angenommen; ja bisweilen ist ein wahres Zerfallen des Fadens vorhanden. Es ist nämlich leicht wahrzunehmen, dass diese meistens eirunden

kokkobazillären Klumpen an manchen Stellen vollkommen frei in Reihen nach einander liegen (Fig. 26, Taf. I), während an anderen Stellen ein Membran sie noch zusammenhält, obwohl die Lücken zwischen denselben sonst wie farbenlose, leere Räume aussehen. Besonders deutlich tritt dies in noch älteren Kulturen hervor.

Diese in den langen Stäbchen vorkommende Septierung zeigt sich auf ähnliche Weise in den übrigen Formen. Man kann eirunde Mikroorganismen mit einem hellen Band an der Mitte beobachten, wie oben beschrieben wurde (Fig. 37, Taf. I) oder ein in beiden Enden zugespitztes Bakterium, das in derselben Weise gefärbt ist (Fig. 22, Taf. I). Dies ist die »navette«-Form der Franzosen. In den zugespitzten Formen sind indessen nicht immer die Enden am stärksten gefärbt, sondern diese werden bisweilen von den schwach tingiblen Partien eingenommen (Fig. 23, Taf. I).

Ausser dieser Septierung, die dadurch entsteht, dass der ganze Querschnitt des Protoplasmas der Zelle auf einer Stelle stärker oder schwächer färbbar wird, beobachtet man auch eine andere Struktur, die durch Anhäufung dieses Protoplasmas in unregelmässigen Massen dicht an der Zellenwand entstanden ist (Fig. 13, Taf. II) oder in der Form ungleich grosser gerundeter Körnchen auftritt, die im Zellenkörper liegen und auf allen Seiten von schwächer gefärbter Substanz umgeben sind (Fig. 18—33, Taf. I). Bisweilen scheint es, als hätte sich in gewissen Zellen das Protoplasma von der Wand zurückgezogen, wodurch eine unregelmässige Dicke hervorgerufen wurde. So in Fig. 12, Taf. II, die eine Zeichnung nach einer der auf der Mikrophotographie Fig. 4, Taf. III vorkommenden Formen ist. Auf der Mikrophotographie tritt die Struktur undeutlich hervor. Eine solche unregelmässige Abgrenzungslinie zwischen den helleren und dunkleren Partien sieht man auch in den sonst mehr regelmässigen septierten Fäden (Fig. 27, Taf. I).

Die hier oben beschriebenen Bildungen sind auch in hängendem Tropfen zu finden, sind aber hier weit weniger hervortretend als in den gefärbten Präparaten. Diese letzteren Präparate verhalten sich, wie es scheint, dagegen ziemlich gleichartig, welche Färbungsmethoden und Fixierungen auch benutzt werden. Zwischen Präparaten, die an der Luft getrocknet und in Hitze fixiert worden sind und denjenigen die nach Formalinfixierung nach MEYER hergestellt sind, kann kein



Unterschied beobachtet werden. Färbung mit HEIDENHAIN'S Hämatoxylin wurde nach Fixierung mit ZENKERS Lösung ausgeführt; dabei wurde so verfahren, dass ein grösserer Tropfen dieser Lösung auf ein Objektglas gelegt wurde, wonach in dem Tropfen ein wenig von der Bakterienkultur ausgerührt wurde; der Tropfen trocknete nachher ein, worauf das Fixierungsmittel durch Auswässern entfernt wurde; Färbung konnte danach in gewöhnlicher Weise stattfinden ohne dass weitere Fixierung in Hitze vorzukommen brauchte. — Fettfärbung nach vorher angegebenen Methoden gab durchwegs ein negatives Resultat. Behandlung der Bakterien durch Kochen im Wasser bewirkte keine Veränderung im Aussehen der Bilder.

Schliesslich ist zu erwähnen, dass man in den Tuschpräparaten von diesen 8-tägigen Bouillonkulturen gerundete, grosse Bildungen findet, entweder frei liegend oder das Ende eines längeren oder kürzeren Fadens bildend. Diese sind in hängendem Tropfen nicht sichtbar und bei Färbung kaum merkbar. Beim Benutzen von Kristallviolett treten sie doch so viel hervor, dass sie identifiziert werden können, obwohl bei weitem nicht so scharfe Bilder wie in den Tuschpräparaten zu erlangen sind. Wahrscheinlich hat man es hier mit Schleimbildungen zu tun. Die Farbenreaktionen des Schleims des menschlichen und tierischen Gewebes bei Färbung mit Thionin und Mucihaematein gibt dieser Bakterien Schleim nicht. Die obengenannten gerundeten Schleimbildungen entsprechen wahrscheinlich vollständig denjenigen, die ich in einer vorhergehenden Publikation beim Diphtheribazillus beschrieben habe. Fig. 7, Taf. IV zeigt eine solche Bildung im einen Ende eines langen Fadens; hier werden auch mehrere andere oben erwähnte morphologische Verhältnisse wie die Verzweigung, Knospenbildung, ungleiche Struktur des Protoplasmas u. s. w. beobachtet. Diese Bilder sind eine Warnung, Schlussätze aus nur einer Untersuchungsmethode zu ziehen; sie zeigen auch, wie notwendig es ist, immer daran zu denken, dass Schleimbildungen in den Kulturen den Ursprung zu allerlei irreführenden Trugbildern sein können.

#### *Glycerinkartoffelkulturen.*

In der Bodenflüssigkeit haben die Mikroorganismen nicht länger Vibrionenform, sondern haben das oben bei den Bouillonkulturen beschriebene spirill- und spirochätenähnliche Aussehen



angenommen; hier sind die Bilder indessen noch schöner, und diese eigentümlichen Formen kommen in »Reinzüchtung» vor, ein Umstand, der mir sehr bemerkenswert scheint. Fig. 9, Taf. II zeigt ein Knäuel von solchen »Bakterien».

### *Agarkulturen.*

Diese älteren Agarkulturen zeigen keine neuen Formen; sie sind durch einen ausgesprochenen Pleomorphismus gekennzeichnet, die in Fig. 1. Taf. III deutlich zum Ausdruck kommt. Dies ist eine Mikrophotographie von einem gramgefärbten Präparate einer der 10-tägigen ursprünglichen Agarkulturen.

## KAP. IV.

### Diskussion über die Bedeutung der gefundenen Formen.

Ich habe im Vorhergehenden den hier beschriebenen Mikroorganismus Bakterium genannt. Dies mag wohl auch richtig sein; er zeigt nämlich eine solche Ähnlichkeit nicht nur mit den Corynebakterien, sondern auch mit den Bakterien im Allgemeinen, dass er zu diesen gezählt werden muss; ein näherer Vergleich in einem folgenden Kapitel wird dies ausser allem Zweifel stellen. Unter Bakterien verstehe ich dann, was MEYER Eubakterien nennt. Unter anderen sind also die sog. Myxobakterien ausgeschlossen. Die Bakterien bilden, darüber scheinen sowohl Botanisten als Bakteriologen einig zu sein, eine einigermaßen abgegrenzte Gruppe, deren Stellung im System indessen sehr umstritten ist. Die Bakterien haben gewisse Eigenschaften gemeinsam, die als charakteristisch betrachtet werden und welche sie von anderen Gruppen unterscheiden.

Ehe ich zur Diskussion übergehe inwiefern der hier beschriebene Mikroorganismus diese Eigenschaften besitzt, muss ich versuchen, den Einwand zurückzuweisen, der ganz natürlich gegen meine Darstellung gemacht werden muss, nämlich: hat man es hier wirklich nur mit einem einzigen Bakterium zu tun, oder ist es nicht vielmehr glaublich, dass Verfasser mit verunreinigten Kulturen gearbeitet habe? Ich behaupte absolut sichere Gründe für die Unbefugtheit dieser Einwendung zu haben. Diese Gründe sind die folgenden:

1. Die Bakterien wurden unter Anwendung aller Vorsichts-

massregeln reingezüchtet; mit BURRIS Tuschmethode wurden nämlich sowohl bazilläre, als auch kokkoide Formen reingezüchtet, und von diesen Einzelle-Kulturen wurden nachher fünf wiederholte Verbreitungen auf Agarplatten gemacht. Schon durch dieses Plattenverfahren erhielt ich, meiner Meinung nach, eine gewisse Stütze dafür, dass Verunreinigungen nicht gern vorkommen konnten.

2. Zwischen den verschiedenen Bakterienformen sind alle Übergangsformen vorhanden, und die verschiedenen Formen finden sich mit einander verbunden wieder.

3. Sämtliche hier beschriebenen Formen sind auch bei anderen Bakterien wiederzufinden.

Die Richtigkeit dieser beiden letzteren Behauptungen wird erst in einem späteren Kapitel dargelegt werden.

## A.

### Wie pflanzen sich diese Mikroorganismen fort?

»Hat nun das Stäbchen«, so beschreibt BENECKE die Teilung eines Stäbchenförmigen Spaltpilzes. »die doppelte Länge erreicht, so sieht man, dass in der Mitte der Zelle, quer durch den Zellsaft, falls ein solcher vorhanden ist, eine Cytoplasma-Brücke sich ausspannt, innerhalb deren die neue Querwand gebildet wird; diese wird also, als ergastisches Gebilde, innerhalb des Protoplasmas abgeschieden und angelegt, wie das auch bei allen höheren Pflanzenzellen der Fall ist; sie grenzt niemals direkt an den Zellsaft an. Vorher kann sich auch die Längswand an dieser Stelle etwas eingeschnürt haben. Diese neue Querwand ist nun nicht in ihrer ganzen Erstreckung auf einmal da, sie wird nicht 'simultan' gebildet, wie das bei anderen Pflanzen der Fall sein kann, sondern erscheint erst als eine Ringleiste innen an der Längswand, welche breiter und breiter wird, bis die ursprünglich in der Mitte offene Querwand sich schliesst. Man redet von 'sukzedaner' Entstehung der Wand, wie sie zuerst an den Zellen einer Fadenalge beobachtet worden ist. Nun spaltet sich die Wand in zwei Lamellen, und die Teilung ist beendet. Spaltet sich hierbei die Querwand glatt durch, und bleibt sie eben, und hatte sich die Längswand nicht eingeschnürt, so entstehen Zellen, deren Enden quer abgestützt sind, wie das beispielsweise beim Milzbrandbazillus der Fall ist. Meistens aber wächst, während die

beiden Zellen sich trennen, die neue Querwand jeder Zelle halbkugelförmig hervor, so dass die bei den Tochterzellen kurz vor der Trennung nur noch in einem Punkt zusammenhängen; die Pole derselben sind dann abgerundet.»

»Ganz anders«, sagt er weiter, »soll nun der Teilungsvorgang verlaufen bei den stäbchenförmigen Zellen der Schleimbakterien. Hier zeigt sich die Längswand schon geraume Zeit vor der Trennung beider Tochterzellen in der Mitte eingeschnürt, und diese Einschnürung, die wie wir sahen, ja auch bei echten Stäbchenbakterien auftreten kann, wird nun bei Myxobakterien stärker und stärker, und endlich trennen sich beide Tochterzellen, ohne dass sich eine Querwand gebildet hätte; sie werden vielmehr einfach auseinandergeschnürt, die beiden neugebildeten Zellpole sind scharf zugespitzt; die Zellteilung ähnelt dem Auseinandergezogen-werden einer zähen Masse in zwei Teile.»

BENECKE berichtet indessen auch, dass *Bac. maximus buccalis* eine Scheidewand nicht an der Mitte des Stäbchens bildet, sondern näher dem einen Ende; »wir können uns«, schreibt er, »den Vorgang derart vorstellen, dass aus dem einen Pol der Mutterzelle die Tochterzelle herauswächst, herausprosst, anfänglich zwar kürzer aber gleich dick wie die Mutterzelle.« Auf Grund dieser Teilungsweise, meint BENECKE, könne in Frage gestellt werden, ob *Bazillus maximus* nicht aus dem Bakterienreich auszuweisen wäre.

Die Spirillen und die Vibrionen teilen sich, meint man, auf andere Weise. Darüber schreibt derselbe Forscher folgendes: »Gehen wir über zur Betrachtung der Zellteilung der Spirillen. Wenn die Zelle die nötige Länge erreicht hat, so beobachtet man, wie sich zunächst die mittlere Partie derselben von Reservstoffen entblösst — gleiches würde man übrigens auch bei Stäbchen zweifelsohne beobachten können, wenn auch Angaben darüber fehlen; die grossen Spirillenzellen lassen das wohl besser erkennen. Dann wird eine Einschnürung der Längswand kenntlich. Ob aber nun bei Spirillen sich eine zunächst dünne Querwand mitten durch die Zelle von Längs- zu Längswand ausspannt und sich dann verdickt und unter Abrundung spaltet, oder ob die Anlage einer solchen unterbleibt und die beiden Tochterzellen sich einfach auseinanderschnüren, ist insofern nicht ganz sicher, als die Angaben darüber verschieden lauten. Die einen Forscher wollen eine

Querwand gesehen haben, die anderen meinen, dass sich die Hälften auseinanderschnüren, wobei die Enden der Längswände sich zur Kuppe zusammenschliessen würden.»

Die Kugelbakterien teilen sich wie die Stäbchen durch ein Membran, das die Zelle in zwei Hälften teilt. Die bei den Bakterien oft vorkommende Semmelform erklärt BENECKE folgendermassen:

»Häufig bleiben bei Kugelbakterien die beiden Tochterzellen recht lange mit einander in Verbindung und bieten, falls die Wand zwischen beiden etwas bikonvex ist, das Bild zweier bohnenförmiger Zellen, die ihre konkave Seite einander zukehren. Man spricht wohl auch von 'Semmelform'.»

Gehen wir zu den höheren Pilzen über, finden wir, dass diese teils besondere Fruktifikationsorgane ausbilden, teils sich durch Abschnüren oder Aussprossen neuer Zellen von den undifferenzierten Mycelfäden vermehren. Nur diese letztere Form von Fortpflanzung interessiert uns hier, die vegetative Vermehrung also. Diese kann auf mehrere verschiedene Weisen stattfinden. Bei den Sprosspilzen treibt bekanntlich die kugelige oder längliche Mutterzelle eine Ausstülpung hervor, die sich zu einer Tochterzelle ausbildet, welche sich schliesslich durch eine Querwand abgrenzt. Die Tochterzelle kann sich dann — durch Spaltung der Querwand in zwei Schichten — abtrennen. Anders verhalten sich die Schizosaccharomyceten, welche sich wie die Kugelbakterien ohne Sprossung durch eine Querwand spalten. Die Fadenpilze wieder vermehren sich dadurch, dass die seitlich vom Hauptstamme aussprossenden Zweige sich sekundär in mehrere Zellen teilen, die sich schliesslich abtrennen können. Ausser dieser Oidienbildung schnüren sie runde Zellen als Konidien ab, ohne dass man noch von wirklichen Fruktifikationsorganen sprechen kann.

Aussprossung von Seitenästen kommt auch bei den Bakterien vor. Im Allgemeinen will man indessen diese Bildungen nicht den Verzweigungen der echten Fadenpilze gleichstellen. Man betrachtet sie, wie BENECKE sagt, als Bildungsabweichungen. Bei einigen anderen Bakterien wieder gibt man ihnen eine andere Bedeutung. So bei den sog. Mucobakterien. Diese Mikroorganismen haben, sagt man, einerseits mit den typischen Bakterien grosse Ähnlichkeit, aber weichen andererseits durch ihre typische Verzweigung so sehr ab, dass sie den höheren Pilzen nahe stehen müssen. LEHMANN und NEUMANN führen,



wie bekannt, nicht nur diese Mucobakterien, sondern auch die nahestehenden sog. Corynebakterien und die Gattung *Actinomyces* in eine Gruppe zusammen, die sie *Actinomycetes* nennen und die sie zu den niedrigsten wirklichen Pilzen rechnen. Dass *Actinomyces* zu diesen hingeführt werden muss, mag kaum länger bestritten werden. Diese Gattung zeigt nicht nur Verzweigung, sondern auch Oidien- und Konidien-Bildung.

Wie verhält sich jetzt der hier beschriebene Mikroorganismus? Am sichersten hätte diese Frage beantwortet werden können, wäre es Verfasser gelungen, direkt unter dem Mikroskop seine Entwicklung zu verfolgen. Trotz wiederholter Versuche im Zusammenhang mit gelungenen Experimenten mit dem Diphtheriebazillus hat dies nicht geschehen können. Das Bakterium vermehrt sich nämlich so langsam, dass seine Entwicklung nicht in Flüssigkeitsnährböden verfolgt werden kann; die Strömungen, die immer in einem solchen stattfinden, machen dies unmöglich; auf einem festen Nährboden wieder beispielsweise auf einem in feuchter Kammer hängenden Agarblock zeigt das Bakterium kein Wachstum. Wie sich der Mikroorganismus fortpflanzt, muss darum aus den mikroskopischen Bildern hervorkonstruiert werden. Selbstverständlich bedeutet dies eine Schwäche. Ist man vorsichtig genug, müssen indessen Irrtümer vermieden werden können; ausserdem kann ich auf meine direkten Beobachtungen am Diphtheriebazillus hinweisen, der ähnliche Formen darbietet, die zu gewissen Analogieschlüssen zu berechtigen scheinen.

Was dann zuerst die kokkobazillären, ovalen oder länglich ovalen Formen betrifft, so scheinen diese sich durch Einschnürung zu teilen. Dabei ist nie eine Membranbildung wahrgenommen, sondern das Stäbchen schnürt sich mehr und mehr ab, so dass schliesslich die beiden Teile nur mit einem feinen Faden zusammenhängen. In den Präparaten sieht man nämlich alle Übergänge von der leichten Einschnürung bis zur obengenannten fadenförmigen Bildung; die gegen einander gewendeten Enden der neuen Zellen sind oft zugespitzt.

Jetzt kann der Einwand gemacht werden, dass dieser Faden, der manchmal sehr undeutlich ist, möglicherweise nur aus Schleim bestehe, der die Zellen mit einander verbinde, nachdem sie sich tatsächlich durch ein Membran, das der Beobachtung entgangen sei, geteilt hatten. Ich glaube, dass Bilder, wie einige von denjenigen auf Fig. 9, Taf. III genügend



sind, um einen solchen Einwand zurückzuweisen; die protoplasmatische Verbindung ist hier absolut deutlich, lässt sich auch färben und die Einschnürung ist andererseits so gross, dass hier nicht die Rede von einer zufälligen Modifikation der Zellform sein kann; es muss sich vielmehr um eine Zellteilung handeln.

In den allermeisten Fällen ist die Verbindung zwischen den Zellen schwächer gefärbt als die neuen Zellkörper selbst. In den Tuschpräparaten zeigt sich diese schwächer färbbare Partie, als ein dunkleres Gebiet, was beispielsweise an dem obersten Bild der Fig. 8, Taf. III deutlich zu beobachten ist. Aus diesen Bildern können selbstverständlich keine Schlussätze hinsichtlich der Fortpflanzungsweise gezogen werden; dazu sind sie gar zu vieldeutig; sie brauchen indessen der Richtigkeit der oben gegebenen Erklärung nicht widersprechen. Sie werden nämlich leicht erklärlich, wenn man weiss, dass bei der Teilung der Spirillen und auch der Stäbchen, »die mittlere Partie derselben von Reservestoffen entblösst« wird, wie der oben angeführte Ausdruck von BENECKE lautet.

Ist meine Auffassung richtig, verhält sich der Mikroorganismus also nicht wie die gewöhnlichen stäbchenförmigen Bakterien, sondern wie die Myxomyceten; vrgl. die obigen Zitate von BENECKE.

Durch eine solche Einschnürung lässt sich, scheint mir, das Entstehen der vielen verschiedenen Diplokokk- und Diplobazill-Formen, die vorher beschrieben sind, erklären.

Die Einschnürung braucht indessen nicht unbedingt an der Mitte aufzutreten, sondern kann auch näher dem einen Ende stattfinden. Man kann also hier von einer Mutter- und einer Tochterzelle sprechen; die letztere ist dann in vielen Fällen kleiner und scheint daher so entstanden zu sein, dass die Mutterzelle einen Hügel herausgeschoben hat, der nachher abgeschnürt worden ist. Auf Fig. 8, Taf. III sieht man eine solche Bildung und auch auf Fig. 9, Taf. III eine Andeutung von etwas Ähnlichem. Die hierdurch entstandenen Bildungen erinnern lebhaft an sprossende Hefepilze. Noch mehr schlagend wird die Ähnlichkeit, wenn man beobachtet, dass Mutter- und Tochterzelle nicht in derselben Linie liegen, sondern den Eindruck machen, als wäre die Tochterzelle irgendwo zwischen Äquator und Pol der Mutterzelle, obwohl näher dem Letzteren, entsprossen, wie es bei den Hefepilzen der Fall zu sein pflegt.

Schon in Fig. 8, Taf. III sieht man eine Andeutung in der genannten Richtung und in Fig. 9, Taf. III ist ein Bild vorhanden, dessen Entstehung schwerlich anders erklärt werden kann als durch eine Knospung derjenigen der Hefepilze ähnlich. Man sieht nämlich hier einen stäbchenförmigen Mikroorganismus, der seitlich von einem Pole durch eine schmale aber deutliche protoplasmatische Verbindung mit einer gerundeten Zelle zusammenhängt.

Es gibt also einen fließenden Übergang von einfacher Einschnürung zu einer wirklichen Sprossung wie bei den Hefepilzen.

Auch die langen Formen zeigen deutliche Bilder von Einschnürung und Knospung. Auf vielen der Photographien beispielsweise Fig. 6, Taf. III, Fig. 2 und 7, Taf. IV kann mit absoluter Gewissheit eine sprossende Verzweigung beobachtet werden. Die Verzweigungen haben nicht immer Fadenform, sondern viele von ihnen sind plump, kurz und gerundet, fast blattähnlich; diese können in Fig. 6, Taf. III beobachtet werden. Hat man sich davon überzeugt, dass solche wirklich vorkommen, lassen sich Bilder wie die in Fig. 9, Taf. III vorkommenden leichter erklären. Man sieht hier wie dicht an einem langen, gebogenen Faden zwei gerundete Bildungen anhaften; im Mikroskop konnte beobachtet werden, dass diese mittels eines kurzen Stiels mit dem Hauptstamme zusammenhängen; dieser Stiel tritt auf den Mikrographien nicht hervor und gehört selbstverständlich zu den Bildungen, die so klein sind, dass ihr Dasein mit absoluter Gewissheit nicht nachgewiesen werden kann, und die deshalb als unsicher bezeichnet werden müssen. Stellt man indessen diese Bildungen mit den obengenannten kurzen gerundeten Zweigen und deren ebenfalls klumpenförmigen Aussprossungen (Fig. 2, Taf. IV) zusammen, so scheint es mir nicht unglaublich, dass eine solche konidienähnliche Abschnürung direkt von dem Hauptstamme vorkommt; dies wird noch wahrscheinlicher, wenn man sieht, wie ein Zweig oft mit einer gerundeten den freien Zellen ähnlichen Bildung endet, was in Fig. 6, Taf. III und auch in Fig. 7, Taf. IV beobachtet werden kann.

Allem Urteil nach pflanzt sich der Mikroorganismus durch Abschnürung und Knospung fort auf ähnliche Weise wie es bei Myxomyceten und vielen Eumyceten beispielsweise bei den Hefepilzen der Fall ist. Teilung durch Membrane hat da-

gegen nicht beobachtet werden können. Die fadenförmigen Bildungen, die oft eine kolossale Länge erreichen können (Fig. 10, Taf. III) zeigen keine aus Zellmembranen entstandenen Glieder; sind sie gegliedert wie beispielsweise in den Kartoffelkulturen (Fig. 6, Taf. IV) so handelt es sich um in einer Reihe liegende, durch einen Faden mit einander verbundene Zellen. Dieser Faden, den ich also, wie oben gesagt wurde, als nach dem Abschnüren der Zellen zurückbleibend auffasse, ist wahrscheinlich mit dem, was A. MEYER Bakterienplasmodesmen nennt, identisch. Er schreibt hierüber folgendes: »So lange nur ein septierter Faden oder ein Mehrzelliges Oidium besteht, findet sich zwischen den benachbarten Protoplasten in jeder Septe eine Plasmodesme, genau so wie es normalerweise bei den Pilzhypphen der Fall ist.« Ich finde es sehr ansprechend, diese verbindenden Fäden als wirkliche Plasmodesmen im Sinne A. MEYERS d. h. als Organe von grosser physiologischer Bedeutung aufzufassen. So finden ja, wie jemand bemerkt hat, die sonst schwerverständlichen Bewegungen von Verbänden beweglicher Bakterien ihre natürliche Erklärung, falls ein solcher verbindender Protoplasmafaden zwischen den Zellen vorhanden ist. Von Interesse ist, dass, nach MEYER, schon im Jahre 1888 A. KOCH diese Fäden beobachtet habe, von denen er folgendes schreibt: »Wenn man nun aber jugendliche Fäden des *Bacillus tumescens* am Deckglase antrocknen lässt, mit Methylenblau färbt und in Kanadabalsam legt, so sieht man, dass die Zwischenräume zwischen den Fadenstücken ungefärbt bleiben, dagegen erscheint aber im Zentrum jedes Zwischenraumes, von einem blaugefärbten Fadenstück zum anderen verlaufend, eine sehr feine blaue Linie. Es fehlt zurzeit jeder Anhalt zur Entscheidung darüber, was diese Linie vorstellt, ob dieselbe vielleicht eine Plasmaverbindung zwischen benachbarten Fadenstücken darstellt oder dem Zusammentrocknen der gequollenen Zellwand infolge der Präparation ihr Dasein verdankt.«

Schliesslich pflanzen sich die Mikroorganismen möglicherweise auch in einer anderen Weise fort. Die Diskussion hierüber folgt in der folgenden Abteilung, da diese Frage mit den strukturellen Erscheinungen der Mikroorganismen zusammenhängt.

## B.

### Über die strukturellen Verhältnisse des Mikroorganismus.

Wie aus der vorhergehenden Beschreibung hervorgeht sind die Bakterien in vielen Kulturen nicht homogen, sondern zeigen stärker und schwächer lichtbrechende Partien, die sich auch verschiedenartig färben. Bei der Erklärung dieser strukturellen Verhältnisse hat man hauptsächlich drei Möglichkeiten zu erörtern.

Die stärker färbbaren Bildungen sind:

1. Zellkerne.
2. Plasmolytische Bildungen.
3. Reservestoffe.

Was da zuerst die Kernfrage betrifft, so habe ich keine der gefundenen Bildungen als Zellkerne identifizieren können. Am stärksten verdächtig solche zu sein waren die in jungen Agarkulturen auftretenden, intrazellulären Körnchen, teils auf Grund ihrer regelmässigen Morphologie, teils auf Grund ihrer Farbenreaktionen, die, wie im Vorhergehenden erwähnt ist, gewissermassen mit dem übereinstimmen, was man als charakteristisch für die Zellkerne der Pilze und auch der Bakterien angesehen hat. Diese Bildungen unterscheiden sich indessen ihrer Reaktionen und ihrem Aussehen nach nicht von den, in Mikroorganismen von Milchkulturen vorkommenden, in Reihen liegenden Körnchen (Fig. 3, Taf. 1V), denen man jedoch eine ganz andere Deutung geben muss. Dass die Körnchen in den Agarkulturen Kerne sein können, muss eingeräumt werden, doch scheinen für eine solche Auffassung keine genügenden Gründe vorhanden zu sein. Ihre Natur scheint mir indessen am besten beurteilt zu werden, nachdem die übrigen strukturellen Verhältnisse näher untersucht sind.

Ich gehe darum zur Frage der Plasmolyse über. Falls man Bakterien in eine 1 % Salzlösung überführt, tritt nach A. FISCHER infolge des stärkeren osmotischen Druckes ausserhalb der Bakterienzelle eine Kontraktion des Protoplasmas derselben ein. Dieses Phänomen nennt er Plasmolyse. Tritt Plasmolyse in einem Stäbchen, einem Vibrio oder einem Spirillum ein, wird das Protoplasma zu einem oder mehreren von der Zellmembran eingeschlossenen Körnchen kontrahiert. Bei schwacher Vergrösserung sieht es aus, als wäre das Bakterium in Körnchen



zerfallen. »In kürzeren Zellen schrumpft das Protoplasma gewöhnlich nur zu einer glänzenden kugeligen oder eiförmigen Masse zusammen, die bald in der Mitte der Zellen liegt, bald am Ende.« Als ein plasmolytisches Phänomen erklärt man die Polfärbung bei den Pestbazillen d. h. die auch bei anderen Bakterien gewöhnliche »en navette«-Form, so auch die Septierung bei dem Diphtheriebazillus.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass viele von den hier beschriebenen strukturellen Verhältnissen derselben Kategorie wie die eben erwähnten zugezählt werden müssen. Die »en navette«-Form haben wir deutlich gesehen (Fig. 9, Taf. III) und gleichfalls die von FISCHER beschriebene Körnelung bei den plasmolysierten längeren Formen (Fig. 3, Taf. IV). Bemerkenswert ist indessen, dass solche Strukturen nicht nur in gefärbten, getrockneten Ausstrich- und Tuschpräparaten sondern auch in hängendem Tropfen, wo der Tropfen aus der Kultur selbst besteht und die Zellen noch lebendig sind, beobachtet werden. Hier scheint der Ausdruck Plasmolyse kaum der richtige zu sein, insofern man mit Plasmolyse ein Kunstprodukt meint, das durch Überführung der Zellen in ein Medium mit stärkerem osmotischem Druck entstanden ist. Ein näheres Eingehen auf diese schwierige Frage liegt ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit. So viel scheint indessen sicher, dass die »en navette«-Formen und die septierten Stäbchen auf unregelmässige Konzentration des färbbaren Protoplasmas der Zelle zurückzuführen sind, ob dies nun Plasmolyse genannt werden soll oder nicht.

Ähnlicherweise verhalten sie auch viele von den in der Form von Körnchen in den Zellen eingeschlossenen Bildungen; diese verhalten sich nämlich mikrochemisch in derselben Weise und alle Übergänge von dem septierten Stäbchen zu dem Stäbchen mit Körnchen, auf allen Seiten von unfärbbarem Protoplasma umgeben, sind vorhanden (Fig. 37, Taf. I). A. FISCHER erwähnt ja übrigens gerade, dass solche Körnchen bei Plasmolyse von Stäbchen gebildet werden können. Es scheint also ausser allem Zweifel, dass die »en navette«-Formen (Fig. 22, 37, Taf. I), die septierten Stäbchen (Fig. 26, 37 u. a. Taf. I) und die körnigen und bizarr strukturierten Formen (Fig. 25, 28, Taf. I; Fig. 12, 13, Taf. II), sämtliche eine ähnliche Entstehungsweise haben. Hier ist zu bemerken, dass sie beim Kochen nicht verschwinden, sich mit Fettfärbstoffen nicht fär-



ben und sich mit Jod nicht braunfärben. Es kann sich hier weder um Volutin, noch Fett, noch Glykogen handeln. Ob diese Stoffe überhaupt in diesem Mikroorganismus vorkommen ist zweifelhaft. A priori erwartet man sie zu finden, weil diese Stoffe allgemein als dem Bakterienkörper angehörig angesehen werden. In diesem Falle habe ich jedoch vergebens sie nachzuweisen gesucht.

Beim Zusammenfassen des Obengesagten finden wir, dass spezifische Reservestoffe nicht nachweisbar waren, und dass Septierung, Körnelung u.s.w., welche die Bakterien in älteren Kolonien zeigen, sicherlich ihren Grund in Konzentration des färbbaren Protoplasmas in gewissen Teilen der Zelle haben. Die vorher beschriebenen, in jungen Agarkulturen vorkommenden Körnchen unterscheiden sich, wie erwähnt wurde, ihren Reaktionen nach nicht von den durch »plasmolytische« Verhältnisse entstandenen Körnchen; sie weichen nur dadurch ab, dass sie in Zellen liegen, die auch im Übrigen ein gut färbbares Protoplasma enthalten. Spezifische Reservestoffe sind sie also nicht, aber können auch nicht auf ähnliche Weise wie die übrigen Körner erklärt werden. Infolge dessen und infolge ihrer mikrochemischen Ähnlichkeit mit dem Protoplasma, scheinen sie mir am besten als Reserveeiweiss anderer Natur als das Volutin aufgefasst werden zu müssen.

Die Ähnlichkeit zwischen einigen von meinen Figuren, beispielsweise Fig. 37, Taf. I und den Abbildungen von »Actinomycesfäden mit Fragmentationsspor en und kolbenartigen Anschwellungen«, die LEHMANN und NEUMANN in ihrem Grundriss der Bakteriologie geben, kann einem nicht entgehen. Über diese Fragmentationsspor en schreiben sie folgendes: »In manchen Fäden (nicht nur aber vorwiegend bei Luftzutritt) entstehen durch fortgesetzte Fragmentation kurze kokkenartige, rundlich ovale Gebilde, die selten in geschlossenen meist in lückenhaften Reihen in der leeren, schliesslich zerreis senden Membran liegen (BOSTRÖM, KRUSE). — Vor dem Entlassen der Sporen ist das Fadenende zuweilen etwas aufgetrieben. Die 'Sporen' färben sich wie das Protoplasma, nicht wie Bakterienendosporen.»

Diese Actinomyces sporen entstehen also durch »Zerfall des Inhalts langer Fadenstrecken« in längere und kürzere, oft kokkenartige Stücke. Diese Stücke sollen durch das Zerfallen der Zellmembrane frei werden und können nachher zu neuen Fäden auswachsen.

Vieles deutet darauf hin, dass der hier beschriebene Mikroorganismus sich auch auf eine ähnliche Weise fortpflanzt. Die oben beschriebenen, stärker färbbaren Bildungen, die oft kokkenähnlich oder kokkobazillär sind, scheinen an vielen Stellen in Reihen zu liegen, ohne dass eine zusammenhaltende Membran beobachtet werden kann und bisweilen sieht man Bilder, die darauf hindeuten, dass solche Bildungen durch Zerfall der Membran frei geworden sind. Dass eine Fortpflanzung in dieser Weise stattfindet, scheint mir dadurch mutmasslich, dass, wenn von einer älteren Kultur, die nur Fäden enthält, einige Ösen auf frischen Nährböden (Agar) überführt werden, dieser nach 12 Stunden nur Kokken enthält. Man fragt sich, wie diese überhaupt sonst entstanden sein können.

### C.

#### Über die sogenannte Pleomorphie der Bakterien.

»Dass bei den Bakterien unter Umständen gewisse Formveränderungen vorkommen, ist bereits in den vorigen Paragraphen erwähnt worden. Der Umfang dieser Veränderungen und die Ursachen derselben sind uns freilich nicht immer genügend bekannt, doch sind unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete wenigstens so weit vorgeschritten, dass man einerseits die Lehre von einem weitgehenden Pleomorphismus der Bakterien als irrig bezeichnen kann, andererseits aber auch das starre Festhalten an der völligen Unveränderlichkeit der Bakterienformen aufzugeben gezwungen ist».

Mit diesen Worten leitet MIGULA in LAFAR'S Mykologie ein Kapitel ein, das von der Lehre vom Pleomorphismus der Bakterien handelt. Er erwähnt später wie nach NÄGELI und BILLROTH die Bakterien nur verschiedene Entwicklungsformen weniger Arten seien, welche Auffassung allmählich der heutzutage herrschenden Lehre von dem Dasein einer Menge verschiedener Bakterienarten mit je einer relativ konstanten äusseren Form, weichen müsste.

MIGULA gibt danach eine Definition des Begriffes Pleomorphismus. Er schreibt hierüber folgendes: »Eine sehr grosse Verwirrung ist in der Literatur dadurch entstanden, dass fast jeder auf diesem Gebiet arbeitende Forscher den Begriff »Pleomorphismus« etwas anders fasst. Dem einen gilt schon der

*Bacillus subtilis* als pleomorph, weil er im Laufe seiner Entwicklung Sporen, Kernstäbchen, Schwärmer und Fäden bildet. Damit ist natürlich eine Bedeutung in den Begriff Pleomorphismus hineingetragen, die demselben ursprünglich gar nicht zukam. Wir sollten uns darauf beschränken, einen Organismus als pleomorph zu bezeichnen, bei welchem verschiedene, in sich abgeschlossene Entwicklungskreise vorkommen oder doch vorkommen können wie die Uredineen oder unter den Algen etwa *Botrydium granulatum*. Wenn man aber die verschiedenen Stadien einer einzigen Entwicklungsform wie sie bei *Bacillus subtilis* vorkommen, schon als Pleomorphismus bezeichnen will, so dürfte es überhaupt nur sehr wenig nicht pleomorphe Organismen geben. Auch SCHWALBE gibt noch neuerdings dem Pleomorphismus diese Bedeutung.

Er verbannt also den Begriff Pleomorphismus aus der Bakteriologie. So auch A. MEYER; er sagt beispielsweise von ELLIS an einer Stelle: »Wie gering die biologische Orientierung des Autors über die Bakterien im allgemeinen ist, geht übrigens daraus hervor, dass er noch an den Pleomorphismus der Bakterien glaubt.«

Wenn man sich streng an MIGULAS Definition hält, kommt bei den Bakterien sicherlich kein Pleomorphismus vor. Trotzdem kommt der Ausdruck in der medizinischen Bakteriologie ziemlich viel zur Anwendung. Besonders hat man gesagt, dass Bakterien, die zu derselben Gruppe wie der hier beschriebene Mikroorganismus gehören, pleomorph seien und verstand darunter, dass die Bakterienzellen in wechselnden Formen auftreten.

Der Lehre von konstanten und in gewissen Fällen sogar charakteristischen Formen der Bakterien sind seit KOCH's Tagen nicht nur die Botaniker, sondern vielleicht in noch höherem Grade die Mediziner beigetreten. Diese Lehre hat für die diagnostizierenden Ärzte viel Zusagendes; es würde diesen nämlich von unschätzbarem Werte sein, falls man durch bestimmte charakteristische morphologische Merkmale die verschiedenen pathogenen Bakterien von einander unterscheiden könnte. Die Reaktion gegen obengenannte Lehre ist indessen nicht ausgeblieben, aber die Opposition hat im allgemeinen ein ziemlich ungünstiges Geschick gefunden.

MIGULA erwähnt, dass HALLIER, LÜDERS, OLSEN u. a. die Bakterien als Entwicklungsformen höherer Pilze auffassten und in

den Bakterienformen nur verschiedene Entwicklungszustände erblickten; auch CIENKOWSKI und ZOPF hegten die Auffassung, dass gegliederte Fäden, Stäbchen und Kokken nur aufeinander folgende Entwicklungszustände innerhalb des Lebens einer Art seien. Diesen Gedanken hält MIGULA wenigstens bezüglich der Fäden und Stäbchen in gewissem Sinne für vollkommen berechtigt.

Wenn man MIGULA darin recht geben muss, dass ein Pleomorphismus, in der nach der oben angeführten Definition angegebenen Meinung, bei den Bakterien nicht vorkommt, so scheint es doch, als wäre dieser Autor und die von ihm vertretene allgemeine Auffassung in der Bakteriologie in der Lehre von der Einförmigkeit der Bakterien etwas zu weit gegangen. Von vielen Tatsachen, die gegen diese Lehre sprechen, hat man sich nur durch Verwendung von gewissen Schlagwörtern frei gemacht. Diese Macht des Wortes über dem Gedanken hat sich besonders bei der Diskussion über die sog. Involutionsformen geltend gemacht.

Man fand bald, dass viele als Stäbchen beschriebene Bakterien auch andere Formen zeigten. »Es handelt sich dabei«, sagt BENECKE, »um eigenartige Aufblähungen, Verzweigungen, Aussackungen der Zellen.« Die Stäbchen waren also länger keine Stäbchen. Wie dies erklären? Die Schwierigkeit löste sich sehr einfach, in dem man die abweichenden Formen als degenerierte oder im Absterben begriffene, nicht mehr lebensfähige Individuen auffasste. Man sprach von Involutionsformen oder teratologischen Formen. Diese traten besonders in älteren Kulturen auf und wurden als durch den schädlichen Einfluss der eigenen Stoffwechselprodukte der Bakterien entstanden angesehen. Man versuchte auch diese »abnormen« Formen anders zu erklären. Folgende Äusserung von MIGULA scheint für diese Bestrebungen bezeichnend zu sein:

»Gleich reichliche Ernährung wie in unseren Kulturen wird ihnen (den Bakterien) in der Natur wohl nur selten geboten, und hier müssen sie den kärglicheren Nährstoff noch mit meist zahlreichen anderen Arten teilen. Der Kampf ums Dasein wird bei den Bakterien nicht anders ausgefochten werden, wie bei höher organisierten Wesen; Zellen, die nicht der Konkurrenz gewachsen sind, gehen zu Grunde, vermehren sich nicht und hinterlassen ihre geringer entwickelten Eigenschaften keinem Nachkommen. In den Kulturen fehlt diese Konkur-



renz vollkommen; Nährstoffe sind meist im Überfluss da und können nicht einmal vollständig ausgenützt werden weil gewöhnlich die Anhäufung der eigenen Stoffwechselprodukte der Entwicklung ein Ziel setzt, noch ehe alle Nährstoffe verbraucht werden. Hier kommen also auch noch kranke oder abnorme Zellen zur Teilung und Vermehrung, sie werden bei der Überimpfung immer von neuem mit übertragen und nehmen an Zahl in gleichem Masse in den Kulturen zu, als sich die immer mehr wahrnehmbaren schädlichen Folgen einer gewissermassen als Mastkur zu bezeichnenden Züchtung geltend machen. Es ist aber durchaus nicht nötig das Vorkommen solcher Involutionsformen nur als Produkt künstlicher Züchtung zu betrachten. Auch unter natürlichen Verhältnissen werden sehr oft Bedingungen vorliegen, die für die Entwicklung der Bakterien so ungünstig sind, dass sie sich zwar entwickeln aber nicht normal. Bei pathogenen Bakterien wird dieser Fall beispielsweise dann gegeben sein, wenn die Zellen des befallenen Organismus beginnen, den Kampf mit den Eindringlingen erfolgreich zu führen. Auch hier sind die Knöllchenbakterien, die offenbar anfangs eine mehr parasitische Lebensweise in den Wurzelknöllchen führen, ein sprechendes Beispiel. Ebenso sind nach meiner Ansicht hierher die Fälle zu rechnen, in denen man abnorme Bakterienformen im menschlichen Körper gefunden hat, so besonders bei Tuberkulose, Diphtheritis, Rotz. CONCETTI hat erst neuerdings streptothrixartige Formen des Diphtheriebacillus gefunden, die von sehr geringer Pathogenität waren und in Kulturen längere Zeit sowohl diese Eigenschaft als auch die streptothrixartige Form beibehielten. Unter besonderen Kulturmethode n konnten dann die gewöhnlichen Formen des Diphtheriebacillus aus ihnen gezüchtet werden, die dann auch gleichzeitig ihre normale Pathogenität wieder erhielten. In diesem Falle ist neben der ungünstigen Beeinflussung der normalen Wuchsform auch eine solche der Virulenz zu beobachten, ein Fall, der übrigens nach CLAUDIO FERMI und CANO-BRUSCO sowie ASCOLI in weitem Umfange vorzukommen scheint.»

Wenn MIGULA hier von Involutionsformen spricht, meint er doch nicht, dass es sich notwendig um degenerative Formen handeln soll, sondern überhaupt um derartige, die von der normalen Form der Bakterien abweichen. Die Grenze zwischen degenerativen Formen und solchen, die infolge Verände-



rungen in dem Salzgehalt oder sonstiger Zusammensetzung des Nährbodens erzeugt sind, ist fließend. Der Grundzug der oben beschriebenen Auffassung ist, dass man von einer normalen Bakterienform redet und alle Abweichungen als abnorme Erscheinungen betrachtet.

Indessen sind auch andere Ansichten geäußert worden. HALLIERS, LÜDER'S, OLSEN'S, CIENKOWSKY'S, ZOPF'S u. a. Theorien sind, wenn auch in veränderter Form, in den Arbeiten von GAMALEIA, ALMQUIST, A. MEYER u. a. wieder zum Vorschein gekommen. GAMALEIA und ALMQUIST suchen wenigstens einige der Involutionsformen als Fruktifikationsorgane zu erklären, die auf einer ähnlichen Stufe stehen wie die Fruchtbildungen höherer Pilze, und GAMALEIA und MEYER halten die Verzweigungen der Bakterien für homolog mit dem Pilzmycel.

Gewissermassen haben diese Verfasser recht behalten. Wir haben schon erwähnt, wie man die Verzweigungen des Tuberkelbazillus und dessen Verwandte nicht hat bagatellisieren können, sondern diese Mikroorganismen in eine Gruppe hat zusammenführen müssen, die den wirklichen Pilzen gerade infolge ihrer Fähigkeit ein verzweigtes Mycel zu bilden nahe stehen sollte. Diese Auffassung wird doch von vielen, die lieber den Begriff Bakterium modifizieren wollen, bestritten. Nicht nur betreffs der Verzweigungen, sondern auch bezüglich übriger Involutionsformen scheint man indessen anzufangen unschlüssig zu werden.

In einer vorhergehenden Arbeit über den Diphtheriebazillus habe ich versucht eine Erklärung der bei derselben reichlich vorkommenden »Involutions«- und »teratologischen« Formen zu geben, in dem ich behaupte gezeigt zu haben, dass sie nur verschiedene Entwicklungsformen eines Sprossmycels sind. Ich gehe jetzt zur Diskussion der Schlüsse über, die in diesen Hinsichten aus der Morphologie des hier behandelten Mikroorganismus gezogen werden können.

Man fragt sich da zuerst, welche ist die »normale« Form dieses Mikroorganismus. Wenn man seine Zuflucht nicht zur vollkommenen Willkürlichkeit nehmen will, bleibt man sicherlich die Antwort schuldig. Mit welchem Recht kann man die an jungen Agarkulturen wachsenden, kokkenähnlichen Formen mehr oder weniger normal nennen als die langen deutlichen Stäbchenformen oder vibrionähnlichen Formen auf anderen

Nährböden? Die Unmöglichkeit eine befriedigende Antwort auf diese Fragen zu geben zeigt, dass die alte Lehre von der Gleichförmigkeit der Bakterien, wenigstens was diesen Mikroorganismus betrifft, unrichtig ist. Ich habe in dem Vorhergehenden dieses Bakterium infolge seiner Septierung und der übrigens ziemlich seltenen Endanschwellungen unter die Corynebakterien eingeordnet. Mit gleichem Recht könnte man es einen kurzen Bazillus genannt haben, bei welchem körnige und angeschwollene Involutionsformen vorkommen. In dem folgenden Kapitel wird gezeigt werden, dass es mehr ein Zufall ist, ob ein Bakterium zu der einen oder anderen Gruppe gerechnet wird, von der Wuchsform bedingt, die bei Züchtung auf den gewöhnlichen Laboratorien-Nährböden meist auffallend sind.

Eine ganz natürliche Erklärung erhalten indessen diese Formen, wenn sie den verschiedenen Formen beispielsweise in dem Sprossmycel einer *Monilia* gleichgestellt werden. In einem solchen Mycel kommen nämlich Zellen der meist wechselnden Formen vor, und auf verschiedenen Nährböden kann die Abweichung so gross sein, »dass man sie nicht zur selben Art. rechnen würde« (WICHMANN). In dem Vorhergehenden habe ich mir Mühe gegeben zu zeigen, dass der hier beschriebene Mikroorganismus bezüglich seiner Fortpflanzungsweise sich nicht von der bei den Monilien vorkommenden unterscheidet. Ich kann deshalb keinen Grund sehen, warum diese Mikroorganismen einander nicht nahe stehen sollten, und dass die Erklärung der Vielgestaltigkeit, die viele Bakterien zweifelsohne zeigen in einer ähnlichen Verwandtschaft mit den Sprosspilzen nicht liegen sollte.

Man fragt sich jetzt, ob dieser Polymorphismus so gross ist, dass er die Anregung zu begründeten Zweifeln an der Richtigkeit der von ZOPF und MIGULA aufgestellten und von LEHMANN und NEUMANN und vielen medizinischen Bakteriologen benutzten Familieneinteilung der Bakterien sein kann.

MIGULA teilt wie bekannt die Eubakterien in vier Familien ein:

# 1. Coccaceæ

Zellen in freiem Zustande vollkommen kugelförmig, in Teilungsstadien oft etwas elliptisch erscheinend.

## 2. Bacteriaceæ

Zellen länger oder kürzer zylindrisch, gerade, niemals schraubig gekrümmt. Teilung nur nach einer Richtung des Raumes nach vorausgegangener Längsstreckung des Stäbchens.

## 3. Spirillaceæ

Zellen schraubig gewunden oder Teile eines Schraubenumganges darstellend. Teilung nur nach einer Richtung des Raumes nach vorausgegangener Längsstreckung.

## 4. Chlamydobacteriaceæ

Zellen zylindrisch, zu Fäden angeordnet, die von einer Scheide umgeben sind. Vermehrung erfolgt durch bewegliche oder unbewegliche Gonidien, welche direkt aus den vegetativen Zellen hervorgehen und, ohne eine Ruheperiode durchzumachen, zu neuen Fäden auswachsen.

Was da die erste Familie Coccaceæ betrifft, ist sie so gut abgegrenzt, dass der hier beschriebene Mikroorganismus nicht dort eingeordnet werden kann. Freilich kommen auch bei den Coccaceen längsovale und querovale Formen auch ausserhalb des Teilungsstadiums vor, so dass die Definition der Familie kaum als richtig angesehen werden kann, aber Entwicklung solcher Formen, die in diesem Falle vorkommen, ist doch nie bei der genannten Familie beschrieben worden.

Anders stellt sich die Frage bezüglich der beiden anderen Familien. Die Bakteriaceen dürfen nie schraubig gekrümmt sein, sagt MIGULA und LEHMANN und NEUMANN stellen die selbe Forderung auf, indem sie schreiben: »gerade oder in nur einer Ebene etwas gekrümmt«. Doch machen LEHMANN und NEUMANN in einer Fussnote die folgende Reservation:

»Es muss leider bemerkt werden, dass »nie schraubig« eigentlich unwahr ist, denn z. B. beim Milzbrand, Bac. Zopfii u. s. w. kommen zopfartige Schlingen vor, die gar nicht in einer Ebene möglich sind.»

In unserem Falle sind in gewissen Kulturen fast alle Zellen »schraubig gewunden oder Teile eines Schraubenumganges darstellend« und dies in jungen und in kräftiger Entwicklung begriffenen Kulturen, wo nicht die Rede von Involution oder Degeneration sein kann. So beispielsweise in den in Fig. 6, Taf. III und in Fig. 6, Taf. IV abgebildeten Ausstrichpräparaten von 3-tägigen Kartoffelkulturen. Die Zellen sind starr

und unbeweglich, und es kann nicht bezweifelt werden, dass ein solches Bild das Hinführen des Mikroorganismus zu MIGULA's Gattung Spirosoma der Spirallaceen berechtigt ist.

Andererseits tritt der Mikroorganismus gleichfalls mit allen Individuen der Kultur als ein Bacillus oder Coccobazillus auf. Solche Formen, wie die in Fig. 5, Taf. IV abgebildeten, dürfen beim ersten Ansehen möglicherweise als einem Coccus angehörig bezeichnet werden müssen, aber bei näherer Untersuchung zu den kurzen Bazillen hingeführt werden, dagegen nie zu den Spirillaceen. In vielen der Kulturen schliesslich tritt das Bakterium mit einer Mischung von Formen auf, die bald zu der einen, bald zu der anderen Familie hingeführt werden können.

Jetzt kann der Einwand gemacht werden, dass ein Mikroorganismus wie dieser von LEHMANN und NEUMANN und vielen anderen zu keiner der obengennanten Familien gerechnet wird, sondern von den Eumyceten ausgeschlossen wird, d. h. dass Verfasser hier vollkommen bekannte Sachen bringt.

Dem gegenüber will ich hervorheben, dass die Auffassung der obengennanten Autoren, die sich hauptsächlich auf die Verzweigung dieser Organismen gründet, von vielen Bakteriologen und Botanikern unter anderen MIGULA und MEYER nicht geteilt wird, welche beide beispielsweise den Diphtheriebazillus zu den Bakterien rechnen. Die von LEHMANN und NEUMANN vertretene Lehre braucht darum weitere Stütze. Den schlussgiltigen Beweis behaupte ich schon in einem vorhergehenden Aufsatz über den Diphtheriebazillus gegeben zu haben. Aber ich will noch viel weiter als LEHMANN und NEUMANN gehen, indem ich der Ansicht bin, dass die Eigenschaften der »Actinomyceten«, die LEHMANN und NEUMANN zu ihrem Absondern von den übrigen Bakterien veranlasst haben, der grossen Mehrzahl, ja vielleicht allen Bakterien innewohnen. Mit anderen Worten, die Bakterien scheinen nichts anderes als Hyphomyceten d. h. wirkliche Fungi zu sein. In dem folgenden Kapitel werde ich das, was mir von der Beschreibung einer Menge verschiedener Bakterien eine solche Auffassung zu stützen scheint wiedergeben. Ich werde im Zusammenhang damit auch auf die Bedeutung der bei diesem Mikroorganismus vorkommenden Spirill- und Spirochätenähnlichen Formen näher eingehen. Trotz dem diese Frage der Kapiteleinteilung nach hier behandelt werden sollte, scheint mir nämlich dies das Geeignetste zu sein.



## KAP. V.

## Vergleich zwischen dem hier beschriebenen Mikroorganismus und den gewöhnlichen pathogenen und nicht pathogenen Bakterien.

## I.

## Coccaceen.

»Es könnte die Frage entstehen, ob die Kugelbakterien mit den Alkoholhefepilzen (*Saccharomyces*) verwandt seien. Die eigentümliche Art der Zellenvermehrung von *Micrococcus*, welche die rosenkranzförmigen Reihen (*Torulaform*) veranlasst, kann es zweifelhaft machen, ob hier wirkliche Zellteilung oder nicht vielmehr Sprossung vorliegt wie bei den Hefepilzen. Für jetzt halte ich jedoch die Ähnlichkeit von *Saccharomyces* und der *Torulaform* des *Micrococcus* nur für eine Äusserliche.» Diese nach MEYER von COHN geäusserten Worte zeigen, dass man schon früh dem Gedanken an eine gewisse Verwandtschaft zwischen den »*Balstomyceten*» und den Coccaceen nicht fremd war. Der Gedanke wurde indessen bald übergeben, und wenn wir auf die Zitate von BENECKE im vorhergehenden Kapitel zurückblicken, finden wir, dass auch die moderne Auffassung eine ganz andere ist.

Ein paar Forscher haben indes Beobachtungen gemacht, die mir in hohem Masse darauf hinzudeuten scheinen, dass die obengenannte Vermutung COHNS mehr Wahrheit enthält als er selbst und andere zu glauben neigten. ALMQUIST und KORÆN haben nämlich bei *Staphylococcen* kleine Kugeln beobachtet, die mit einem Stiel mit dem Muttercoccus zusammenhängen und die sie als eine Art Fruktifikationsorgane oder, wie sie sich ausdrücken, Bakterienkonidien auffassen. Ihr Schlusssatz bezüglich dieser Kugeln lautet in deutscher Übersetzung folgendermassen: »Beim Eintrocknen in Zimmerwärme von Agarplatten mit *Staphylococcus pyogenes* entstehen kleine exogene Bildungen, die unzweifelhaft eine Fruktifikationsform oder Konidien sind und die bei Überführung auf neuen Nährboden gewöhnliche *Staphylococcen* entwickeln.»



Durch eigene Untersuchungen habe ich mich von der Richtigkeit der Beobachtungen der obengenannten Autoren überzeugt. Die Deutung, die ich dem Phänomen geben will, ist jedoch eine andere, indem ich dasselbe als einen Ausdruck der Sprosspilznatur der Coccaceen auffasse. Eine sichere Auffassung dieser Fragen kann durch Untersuchungen erhalten werden, die auf ein direktes Wahrnehmen der Fortpflanzung unter diesen eigenartigen Verhältnissen ausgehen, und durch Versuche Coccen zu Stäbchen reinzuzüchten. Sind nämlich die Coccen beispielsweise die Staphylococcen nichts anderes als Kurzsporen, scheint es mir nicht unmöglich, dass sie auf geeignetem Nährboden zum Übergang in Langsporen gebracht werden können. Möglicherweise hegt GAMALEIA eine ähnliche Auffassung. Leider waren mir die Arbeiten dieses Forschers nicht zugänglich. Darf man Referaten glauben, scheint GAMALEIA indessen in grossem Umfang zwischen Bakterien und Pilzen homologisieren zu wollen.

## II.

### Bacteriaceen.

Wenn also nach einigen Autoren schon die Coccaceen einige Eigentümlichkeiten zeigen, die möglicherweise als Stütze für die von mir am Ende des vorhergehenden Kapitels aufgeworfene Vermutung angeführt werden können, so scheint dies in noch höherem Grade mit den Bacteriaceen der Fall zu sein.

MIGULA teilt die Bacteriaceen nach ihrer Bewegungsfähigkeit und nach der Ausbreitung der Bewegungsorgane über den Zellkörper ein; seine Einteilung erhält folgendes Aussehen:

1. Gattung *Bakterium*: Zellen ohne Bewegungsorgane oft mit Endosporenbildung.

2. Gattung *Bacillus*: Zellen mit über den ganzen Körper angehefteten Bewegungsorganen, oft mit Endosporenbildung.

3. Gattung *Pseudomonas*: Zellen mit polaren Bewegungsorganen, Endosporenbildung selten.

LEHMANN und NEUMANN wieder teilen diese Familie nach dem Vorkommen oder Mangel an Endosporen ein.

1. *Bakterium*: Ohne endogene Sporen.

2. *Bacillus*: Mit endogenen Sporen.

Von diesen verschiedenen Mikroorganismen wollen wir zu erst einige der unbeweglichen und nicht mit Sporen versehenen untersuchen, d. h. solche, die in beiden der obengenannten Systeme Bakterium genannt sind.

## A.

### Unbewegliche Bacteriaceen ohne Sporen.

#### 1. *Bacterium pestis* (LEHMANN und NEUMANN).

Dieser Mikroorganismus wird von DIEUDONNÉ und OTTO in folgender Weise beschrieben:

»Der Pestbacillus erscheint in Ausstrichpräparaten, die von frischen Leichenteilen an Pest verendeter Menschen oder Tiere angefertigt sind, in der Regel als ein kurzes, plumpes, an den beiden Enden gleichmässig abgerundetes, an den beiden Seitenflächen leicht gebauchtes Stäbchen, das bei der Färbung sich an den beiden Polen stärker färbt als in der Mitte (Polfärbung). Meist finden sich die Bazillen einzeln oder als Diplokokken eng aneinander gereiht als Ausdruck der eben vollendeten Teilung. Längere Ketten oder Fäden sind bei Präparaten aus dem Organismus selten. Die Grösse ist eine wechselnde; im Durchschnitt beträgt nach zahlreichen Messungen von ALBRECHT und GHON die Länge 1,5 bis 1,75 und oft etwas mehr, die Breite 0,5 bis 0,7  $\mu$ .

Neben dieser typischen ovalen Form, die für die Diagnose in erster Linie in Betracht kommt, findet man eine Reihe anderer Formen, wie überhaupt der Pestbazillus sich durch seine grosse Variabilität auszeichnet. Insbesondere ist der Längendurchmesser sehr wechselnd und wir finden daher bald kurzovale Formen (Kokkentypus), bald lange Stäbchen (Stäbchentypus). Alle diese Formen sieht man in den verschiedensten Organen bei den Pestleichen, und zwar noch nach dem Tode des Organismus zunehmend, sowie in den Se- und Exkreten der Pestkranken, also in dem Ausstrich aus Bubonen, aus Blut, Milz, Sputum u. s. w.

Für die Stellung der mikroskopischen Diagnose an Ausstriche ist es von Bedeutung, dass ausser den genannten Typen der Pestbazillen noch zahlreiche Abweichungen vorkommen, namentlich sieht man blasse, unregelmässig begrenzte, bauchig aufgetriebene, bläschen- oder scheibenförmige, gequollene, oft

hefezellenähnliche Gebilde, die den Farbstoff nur schwach, meist nur in der Randzone, aufnehmen. Oft findet man alle Übergänge von den normalen Pestbazillen zu diesen Bläschen. Wir haben diese Gebilde mit ALBRECHT und GHON als Degenerations- besw. Involutionsformen aufzufassen, die jedoch ihre Infektionsfähigkeit keineswegs verloren haben. Besonders häufig sieht man diese Formen in frischen Leichen, noch mer aber in solchen, die bei höherer Aussentemperatur (z. B. Bombay bei 30° C) gelegen haben, die also schon in beginnender Zersetzung waren. SATA konnte den am 4. Tage beginnenden und am deutlichsten in der Milz zu beobachtenden Übergang der normalen Pestbakterien zu diesen Degenerationsformen in Tierleichen verfolgen. Ausser in der Leiche sind diese polymorphen Gebilde nach ALBRECHT und GHON aber auch im Organismus zu finden, und zwar um so zahlreicher, je älter der Pestprozess ist, bei akuten Fällen am Schönsten im primären Bubo.

Diese Neigung der Pestbazillen, Involutionsformen zu bilden ist differentialdiagnostisch von Bedeutung und man muss sie kennen, um bei der mikroskopischen Diagnose nicht Irrtümern anheimzufallen.

Auch in Präparaten aus Beinkulturen (von festen Nährböden) kann man alle die erwähnten Formen antreffen. Neben den typischen Kurzstäbchen treten mehr oder weniger häufig Scheinfäden auf, an denen eine Gliederung nicht sichtbar ist, und welche häufig plumper erscheinen als die kurzen Formen. Überhaupt trifft man in Reinkulturen die typische Form weniger häufig an als im Organismus. Gerade bei der Züchtung auf den verschiedenen Nährmedien fällt die charakteristische Variabilität der Pestbazillen besonders bei älteren Kulturen am meisten auf; es zeigen sich oft unter geringfügigen Einflüssen und Bedingungen, die sich der Beobachtungen entziehen können, ganz ausgesprochene morphologische Differenzen. Die Zusammensetzung des Nährbodens, die äussere Temperatur u. a. spielt hierbei eine grosse Rolle; insbesondere bilden die Pestbazillen bei ihnen nicht zusagenden Nährböden, wie Kochsalzagar, leicht Involutionsformen.

Zuweilen kann man keulenartige Anschwellungen, ähnlich denen bei den Diphtheriebazillen, und Verzweigungen namentlich bei Züchtung aus dem Tierkörper beobachten (ALBRECHT und GHON, KOLLE).»

Man kann sich keine Beschreibung wünschen, die grössere Übereinstimmung mit der über den hier beschriebenen Mikroorganismus gegebenen zeigt. Man findet Coccen, Coccobazillen, einfach und in Diploform, Stäbchen und Fäden mit und ohne Kolbenförmige Anschwellungen und Verzweigungen, »en navette«-Formen, hefezellenähnliche Gebilde u. s. w.; nur die schraubig gewundenen Bildungen fehlen. Die von den obengenannten Verfassern, LEHMANN und NEUMANN, HEIM u. a. mitgeteilten Abbildungen ergeben indessen, dass Individuen vorhanden sind, die in mehr als einer Ebene gebogen sind. Man fragt sich nun, was berechtigt das Hinführen des Pestbazillus zu den Bacteriaceen, während beispielsweise der Diphtheriebazillus von dieser Familie ausgeschlossen und zu den Hyphomyceten gerechnet wird? Meiner Meinung nach nichts. Auch das Pestbakterium zeigt die für die Corynebakterien kennzeichnenden Verzweigungen und kolbenförmigen Anschwellungen und ein Vergleich zwischen ihrer Morphologie auch im übrigen gibt an die Hand, dass sie in allen Hinsichten von Bedeutung absolut übereinstimmend sind. Dabei muss man natürlich von den Scheinbildern absehen die beispielsweise durch NEISSER-Färbung entstehen, wo nur ein Teil des Bakterienkörpers gefärbt wird, und den Vergleich mit nach verschiedenen Färbungsmethoden behandelten und von verschiedenen Nährböden verschiedenen Alters geholten Präparaten machen. Ich verweise in diesem Zusammenhang auf einen früheren Aufsatz über den Diphtheriebazillus.

## 2. *Bakterium influenzae* (R. PFEIFFER) (LEHM. U. NEUM.)

Von dem Influenzabakterium gibt SCHELLER die folgende Beschreibung:

»Die Grösse des Influenzabazillus ist nach FLÜGGE 0,2—0,3 zu 0,5  $\mu$ . Oft liegen die Bakterien zu zwei mit ihren Enden aneinander, so dass sie, wie R. PFEIFFER mit Recht betont, auf den ersten Blick mit Diplokokken zu verwechseln sind. Öfters sieht man auch bereits im Originalausstrich, häufiger noch in Kulturen, Scheinfädenbildung. Diese Scheinfäden sind Involutionsformen, die bereits R. PFEIFFER bei seinen Fällen wiederholt antraf. GRASSBERGER konnte Influenzabazillenkulturen durch Züchtung auf erstarrtem Pferdeblutserum künstlich zur Scheinfädenbildung bringen, während DELIUS und KOLLE bei schlechten Ernährungsbedingungen regelmässig Scheinfäden-



bildungen auftreten sahen. JOCHMANN beschreibt ebenfalls das plötzliche Auftreten von Scheinfäden bei einer Influenzazeneration. Ich selbst konnte mich wiederholt überzeugen, dass namentlich bei schlechten Ernährungsbedingungen, oft aber auch ohne dass der Grund erwiesbar war, ein Influenzastamm unvermittelt, oft längere Zeit, Neigung zur Scheinfädenbildung zeigte, die dann später ebenso plötzlich verschwand. Ausserdem konnte ich wiederholt konstatieren, dass im Kondenzwasser von Kulturen, welche Scheinfädenbildung auf der Agaroberfläche nicht zeigten, Scheinfäden zu finden waren. R. PFEIFFER hat, wie noch später bei der Pseudoinfluenzafrage erwähnt werden wird, drei Stämme, die er aus bronchopneumonischen Herden diphtheriekranker Kinder gezüchtet hat, und welche konstant Scheinfädenbildung zeigten, als Pseudoinfluenzabazillen bezeichnet, eine Differenzierung, welche nach seiner heutigen Meinung auf Grund rein morphologischer Unterschiede nicht mehr aufrecht zu halten ist. Beweisend ist meines Erachtens ein Fall von KORENTSCHEWSKI, der bei einer Influenzapneumonie typische Influenzabazillen züchten konnte, während im pleuritischen Exudat desselben Falles sich hämoglobiphile Bakterien in Reinkultur fanden, welche bei sonst influenzagleichen Eigenschaften ausgesprochene Scheinfädenbildung sowohl im Original, als auch in den Kulturen zeigten. Mit Recht hält er die bei der Pleuritis gefundenen Bakterien trotz ihrer Scheinfädenbildung für echte Influenzabazillen.

Der Influenzabazillus zeigt sanft abgerundete Enden, ist sporenlos, was mit seiner geringen Widerstandsfähigkeit gut in Einklang zu bringen ist. Er zeigt keine Kapselbildung. Infolge des Fehlens von Geisseln zeigt er keine Eigenbeweglichkeit. R. PFEIFFER erwähnt, dass er den Bazillen der Mäuse-septikämie ähnlich sei, jedoch sei er viel kleiner.

Was die Färbbarkeit in Kulturausstrichen anbelangt, so sind hier die Bazillen im ganzen meist viel leichter färbbar als in dem Auswurfspräparate. Der Influenzabazillus färbt sich mit allen gebräuchlichen Anilinfärbstoffen, besonders gut mit Fuchsin. Mit LÖFFLERSchem Methylenblau gefärbt zeigt er oft Andeutung von Polfärbung.»

Aus LEHMANNs und NEUMANNs Beschreibung kann man ausserdem einholen, dass GRASSBERGER auch Fäden beobachtete, die spindelig aufgetrieben waren und zuweilen Verzweigungen erkennen liessen. Wir finden also auch hier die Diplobazill-



form, von fast coccähnlichen Bazillen zusammengesetzt, »en navatte«- Formen, Fäden mit und ohne Anschwellungen und Verzweigungen. Ein Blick auf die Abbildungen der Influenzabazillen zeigt sogleich, dass die Diploform, die da vorkommt, volle Übereinstimmung mit den bei dem hier beschriebenen Mikroorganismus und vielen anderen Bakterien vorkommenden zeigt. Was die übrigen Formen betrifft, so sieht es anfänglich aus, als seien gewisse Abweichungen vorhanden. Die Beschreibung spricht von Scheinfäden aber nicht von wirklichen Fäden; betrachtet man aber die Reproduktionen, sind die Fäden indessen nicht als Scheinfäden abgebildet, sondern als wirkliche Fäden; dass solche wirklich und zwar zahlreich vorkommen, davon überzeugt man sich leicht durch Studien des Influenzabazillus und seiner vielen Verwandten in hängendem Tropfen und in gefärbten Präparaten; man findet nämlich hier Fäden ohne Spur von Septierung; solche Scheinfäden zu nennen, ist jedenfalls ganz unberechtigt. An Fäden kommen auch kolbenförmige Anschwellungen vor; in den obengenannten Beschreibungen liest man davon nichts, aber auch diesbezüglich reden die Gebilde eine andere Sprache; so sieht man z. B. bei LEHMANN und NEUMANN ein in dem einen Ende angeschwollenes in dem anderen Ende zugespitztes Individuum. Wie wenig man sich diese Involutionsformen gemerkt hat, geht ja übrigens daraus hervor, dass SCHELLER in seiner langen, sorgfältigen Beschreibung den Befund GRASSRERGER'S von verzweigten Fäden ganz und gar übersprungen hat. Besonders schöne Bilder der Variationen des Influenzabazillus sieht man in MARTHA WALLSTEIN'S Arbeit.

Was ich oben von dem Pestbazillus gesagt habe, gilt also auch für den Influenzabazillus.

## B.

### Bewegliche Bacteriaceen ohne Sporen.

#### 1. *Bacterium typhi*.

»Der Typhusbazillus ist ein kurzes, ziemlich plumpes Stäbchen mit abgerundeten Ecken ohne charakteristische Form. Die Länge beträgt nach verschiedenen Angaben 1—3, die Breite 0,5—0,8  $\mu$ . Besonders bei niederen Temperaturen auf Gelatina und Kartoffel werden längere Fäden gebildet, desgleichen an der

Oberfläche von Boullionkulturen. Nach E. MÜLLER soll Fadenbildung besonders gern in den ersten Generationen aus Blut gezüchteten Typhusstämmen auftreten. Nach BAIL und RUBRITTUS nehmen Typhusbazillen bei Fortzüchtung im Tierkörper grössere und plumpere Formen an als in künstlichen Kulturen. Jedoch soll dieser Wachstumsunterschied nicht immer sehr augenfällig sein. Seiner Gestalt nach ist der Typhusbazillus von den anderen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe nicht zu unterscheiden, obgleich er in der Regel etwas schlanker und zierlicher ist als die Mehrzahl von diesen.»

Mit diesen Worten schildert KUTSCHER die Morphologie des Typhusbakteriums. Eine ganz andere Auffassung von demselben erhält man jedoch, wenn man ALMQUISTS Aufsatz in der Zeitschrift für Hygiene 1917 studiert, wo er seine vorhergehenden Arbeiten auf diesem Gebiete zusammenfasst. Aus seinen Schlussfolgerungen sei hier folgendes angeführt.

1. »Auf trockenem Agaragar bildet die Typhusbakterie bei 14° in wenigen Tagen exogene Bildungen, die gleich nach der Bildung weiterwachsen. Nach einpaar Wochen ist die Erscheinung am schönsten. Nach einem Monat verschwinden sie allmählich.

2. Auf trocknenden Kartoffelscheibchen ist dieselbe Erscheinung bei 14° sehr deutlich. Ausser Kugeln und rundlichen Bildungen findet man breite Fäden von sehr ungleicher Dicke. Diese sehen oft wie unförmige, protoplasmatische Massen aus, weshalb ich sie Bakterienplasmodien nenne.

4. Die kleinen Kugeln keimen schon bei 14° wieder zu Stäbchen aus. Die grossen Kugeln keimen bei guter Nahrung in Körpertemperatur, am besten auf Serum zu kleinen Kugeln, winzig kleinen, perlenschnurähnlichen Bildungen oder zu Bakterienplasmodien aus. Aus den grossen Kugeln sah ich immer mehrere Zellen auskeimen. Die Kugeln nenne ich Bakterienkonidien. Für die Pathogenese muss die grosse Anzahl kleinster Formen wirkliche Bedeutung haben.

8. Die entdeckten exogenen Bildungen und die daraus entstehenden Formen müssen auf die Systematik der Bakterien einen Einfluss üben. Die jetzigen Gattungen müssen vermehrt und besser abgegrenzt werden.

9. Es gibt eine Möglichkeit, die Bakterien mit den Sprosspilzen und den Myxomyceten zu verbinden. An die Sprosspilzen erinnert die vegetative Vermehrung von recht vielen von

mir untersuchten Formen, besonders von *B. antityphosum* und den oben beschriebenen Mutanten. Mit den Myxomyceten haben die Bakterienplasmodien Ähnlichkeit.»

Studiert man dann ALMQUISTS Abbildungen, so findet man beispielsweise auf Fig. 2, Taf. I Stäbchen, Hantelformen, Diplococcenformen mit gleichen und ungleichgrossen Gliedern und andere Formen. Sämtliche finden sich auf meinen Mikrophotographien des hier beschriebenen Mikroorganismus wieder und vor allem auf den Abbildungen des Diphtheriebazillus, die ich in einem mehrmals erwähnten Aufsätze gegeben habe. Auf Fig. 4, Taf. I in ALMQUISTS Arbeit sieht man ein plumpes Bakterium, das durch einen Stiel an der Seite des einen Endes mit einer gerundeten Bildung verbunden ist. Dieses Bakterium ist einem Diphtheriebazillus auf Fig. 4. Taf. V in dem oben genannten Aufsätze absolut ähnlich. Dieselbe durchgehende Ähnlichkeit findet man auch auf den übrigen Abbildungen wieder. Dies geht bei einem Vergleich so deutlich hervor, dass es unnötig scheint, den Platz durch nähere Hinweise zu füllen. Ferner muss erwähnt werden, dass ALMQUIST auch fand, dass das Typhusbakterium in der Form unbeweglicher Stäbchen und Fäden wachsen konnte, die oft eine beträchtliche Länge erreichen und ein »Wirrsal« bilden konnten, das er mit dem Namen Myzeloid belegt. Die Ähnlichkeit geht indessen noch länger. Er berichtet nämlich, dass »bei Keimung der grossen Kugeln formlose, eckige Massen, Kugeln und Fäden ohne regelmässige Gestalt, manchmal in dünne Fäden ausgezogen, entstehen können«, und dass »in diesen Bildungen eine protoplasmatische Masse ohne feste Membran vorherrschend zu sein scheine«.

Nach dieser Beschreibung und nach den Mikrophotographien beispielsweise Fig. 8, Taf. II zu urteilen scheint es mir nicht ausgeschlossen, dass ALMQUIST hier einer Täuschung ausgesetzt gewesen ist; solche Bilder erhält man nämlich, wie ich im Vorhergehenden erwähnt habe, dadurch, dass Schleim gleichzeitig mit dem Bakterienkörper gefärbt wird; hierdurch entstehen verwischte Umrisse und unregelmässige Formen, wie Fig. 8, Taf. IV in dieser Arbeit zeigt. Auch einer anderen Abbildung möchte ich eine andere Deutung geben als der Autor selbst, nämlich Fig. 13. Taf. III; er spricht hier von exogenen Bildungen in dem Ende der Stäbchen; diese Bildungen ähneln jedoch aufs Haar den Schleimbildungen, die in Fig. 7, Taf. IV dieser Arbeit gezeigt werden, und in noch

höherem Grade der gestielten Form, die in Fig. 3, Taf. VI in meinem mehrerwähnten Aufsatz über den Diphtheriebazillus zu sehen ist. Jedenfalls hat sich ALMQUIST nicht gegen diesen Einwand durch Diskussion der Möglichkeit eines störenden Einflusses der Schleimbildung bei der Deutung der Bilder gewehrt.

Der hier angestellte Vergleich scheint darauf hinzudeuten, dass sich das Typhusbakterium von dem hier beschriebenen Mikroorganismus bezüglich der allgemeinen Morphologie nicht anders unterscheidet als durch seine Beweglichkeit, eine Eigenschaft, die doch jedenfalls wahrscheinlich nicht obligat ist.

Ehe ich das Typhusbakterium verlasse, will ich ALMQUISTS Ausspruch »dass es eine Möglichkeit, die Bakterien mit den Sprosspilzen und den Myxomyceten zu verbinden, gibt» besonders hervorheben. Was den ersten Teil dieses Ausspruchs betrifft, so scheint mir die Ähnlichkeit zwischen dem Typhusbakterium und den Sprosspilzen so gross zu sein, dass der Versuch auch die verschiedenen Erscheinungsformen dieses Bakteriums ebenso zu erklären, wie ich es mit den im vorhergehenden Abschnitt behandelten getan habe, nicht unberechtigt sein dürfte, lieber als wie ALMQUIST »die exogenen Kugeln«, als Bakterienkonidien aufzufassen.

Was dagegen ALMQUISTS Auffassung von den obengenannten »unförmigen Massen«, die er Bakterienplasmodien nennt, betrifft, so kann ich aus vorher angegebenen Gründen seiner Ansicht nicht beitreten.

Der Wert von ALMQUIST's hier beschriebenen Untersuchungen scheint wesentlich unterschätzt worden zu sein. Bezeichnend ist, dass grosse vielbenutzte Lehrbücher der Bakteriologie kein Wort von denselben sagen, und wo sie wirklich zur Behandlung aufgenommen werden, resultiert dies überall in ein kategorisches Abweisen. Trotz dem wage ich mit der oben genannten Ausnahme mich der Auffassung ALMQUISTS anzuschliessen; die Untersuchungen, welche ich in dieser und einer vorhergehenden Arbeit besprochen habe, scheinen dazu zu berechtigen.

### C.

#### Unbewegliche Bacteriaceen mit Sporen.

Innerhalb dieser Gruppe habe ich keine beschriebenen Gattungen finden können, die ähnliche Eigentümlichkeiten wie die oben beschriebenen, darstellen.



## D.

## Bewegliche Bacteriaceen mit Sporen.

Was von der vorhergehenden Gruppe gesagt ist, gilt auch dieser. Hier sind doch Verzweigungen bei den bisweilen zu langen Fäden auswachsenden Stäbchen beschrieben worden; so bei dem Tetanusbazillus.

## III.

## Spirillaceen.

Die Familie wird von MIGULA in folgender Weise beschrieben:

»Zellen schraubig gewunden oder Teile eines Schraubenumganges darstellend. Teilung nur nach einer Richtung des Raumes nach voraufgegangener Längsstreckung.

1) Gattung: *Spirosoma* n. g; Zellen ohne Bewegungsorgane, starr.

2) Gattung: *Microspira*: Zellen mit 1, selten 2—3 polaren, wellig gebogenen Geisseln, starr.

3) Gattung: *Spirillum*: Zellen starr, mit polaren Büscheln meist halbkreisförmig gebogener Bewegungsorgane.

4) Gattung *Spirochaete*: Zellen schlangenartig biegsam, Bewegungsorgane unbekannt.»

LEHMANN und NEUMANN unterscheiden im Anschluss an SCHAUDIN die Spirochaeten von den Bakterien und rechnen sie zu den Protozoen. Den Spirillaceen geben sie folgende Definition und Einteilung: »Vegetationskörper einzellig, bogig oder spiralig gekrümmt und gedreht, mehr oder weniger gestreckt; Teilung immer senkrecht zur Längsachse, Zellen oft zu kurzen weniggliedrigen Ketten verbunden, sehr oft paarweise, meist lebhaft durch endständige Geisseln beweglich. Endosporenbildung nur bei zwei Arten beschrieben.

1) Zellen kurz, schwach, starr, kommaartig gekrümmt, zuweilen in schraubenartigen Verbänden aneinanderhängend, stets nur mit einer (ausnahmsweise) endständigen Geissel. Nach HÜPPE mit Arthrosporen.

*Vibrio*. O. F. MÜLLER. emend. LÖFFLER.

2) Zellen lang, spiralig gekrümmt, korkzieherartig, starr, mit einem meist polaren Geisselbüschel aus mehreren langen Haupt- und mehreren kurzen Nebengeisseln. Diese Geisselbüschel



stehen bei *Spir. sputigenum* MÜLLER nicht endständig, sondern seitenständig.

*Spirillum*. EHRENBURG emend. LÖFFLER.»

Wie im vorhergehenden Abschnitt scheint es auch bei der Untersuchung der Spirillaceen von praktischem Gesichtspunkt aus mehr angemessen, eine andere beliebige Einteilung zu benutzen. Ich fange deshalb mit starren Schraubenbakterien ohne Bewegungsorgane an.

## A.

### Starre Spirillaceen ohne Bewegungsorgane.

#### 1. *Spirosoma linguale* (Mig.) Syn. *Vibrio Lingualis*.

Dieser Mikroorganismus wird von MIGULA folgendermassen beschrieben:

»In einfachster Form bildet es krumme Stäbchen, die an Grösse mit den Choleravibriolen übereinstimmen, sowie auch S-Formen.

Häufiger aber pflegt es zu kürzeren oder längeren Fäden auszuwachsen. Diese sind zum Teil schön und regelmässig wellig gebogen; oft bestehen diese 'Wellen' aus einer Reihe mehreckiger Knickungen; zuweilen sind die Biegungen so flach, dass der Faden fast oder ganz gerade erscheint. Als auffallenden Befund trifft man zuweilen in manchen Kulturen als Regel eine knopfförmige Anschwellung der Enden, sowohl der Fäden als besonders der S-Formen. Dass diese Erscheinung nicht etwa eine Folge der Präparation ist, sieht man daraus, dass sie in hängendem Tropfen ebenso deutlich sich zeigt. Daneben kommen, einzeln oder zu zweien, runde kugelige Gebilde vor, die den Eindruck machen, als wäre die ganze Wuchsform (Komma oder S) auf jene 'Knöpfe' reduziert. Da diese Verdickungen den Farbstoff sehr stark aufnehmen, so kann es sich, nach der gewöhnlichen Erfahrung, nicht um Sporen handeln.

In Nährbouillon wächst die Kultur — ebenfalls an Milzbrand erinnernd — als flockiges, zusammenhängendes Sediment am Boden des Reagenzglases, während die Bouillon darüber leicht getrübt ist. In jenen Flocken findet, wie Präparate zeigen, eine ausserordentlich dichte Verfilzung der Fäden statt, so dass man kaum durch GRAMSche Entfärbung die dichten Knäuel

einigermassen entwirren kann. Man findet hier die eigentümliche Erscheinung, dass häufig kürzere Stäbchen oder Fadestücke sich etwa rechtwinkelig an die längeren Fäden anlegen, woraus man den Eindruck einer seitlichen Knospung gewinnen könnte. Auch im Bouillon kommen kugelige Verdickungen vor, und zwar werden sie hier besonders gross, so dass sie fast an Hefezellen erinnern.»

Schon diese Beschreibung gibt ziemlich deutlich an die Hand, dass es sich hier um einen Mikroorganismus von derselben Art, wie mein »Corynebacterium« handelt. Vollkommen überzeugt davon wird man beim Lesen von BAJARDIS sehr guter und sorgfältiger Beschreibung desselben Vibrio. Diese ist für meine Schlussfolgerungen so bedeutungsvoll, dass ich trotz ihrer Länge, mich genötigt sehe, dieselbe in extenso abzudrucken.

»Färbt man,« schreibt BAJARDI, »mit dem ZIEHLSchen Fuchsin 2—5 Minuten in der Kälte oder unter Erwärmen (bis sich der erste Dampf zeigt) so bemerkt man auf dem mikroskopischen Felde seltene isolierte, häufiger in Gruppen verbundene Formen, in denen intensiver kolorierbare Teile hervortreten.

Bei oberflächlicher Beobachtung erinnern diese Formen an Kokkenhaufen, die von einer sich schwach färbenden Substanz zusammengehalten werden.

Die isolierten Formen sind verschiedener Art; einige kurze und gedrungene haben einen in zwei gleichmässig und intensiv färbbare Teile unterschiedenen Körper und machen den Eindruck von Diplokokken; andere Formen dagegen sind länglich; schliesslich finden sich noch andere, längere und gleichmässig färbbare, die sich durch ein dickeres, erweitertes an eine Keule erinnerndes Ende auszeichnen.

Einige Enden dieser Formen sind abgerundet und intensiv gefärbt und der am intensivsten färbbare Teil hat entschieden die Form eines runden Körpers. In einigen dieser Formen scheint der am stärksten färbbare Teil, sozusagen, einen Bindestrich zwischen den voneinander entfernten Teilen des Bazillus zu bilden.

Färbt man bis beginnendem Dampf mit alkalischem Methylenblau (LOEFFLER), so stellen sich die Mikrobengruppen als eine Reihe blauer Körnchen dar, die sich in einer gewissen Entfernung von einander befinden. Diese sind kleine, punktförmige und gleichsam durch ein protoplasmatisches Netz mit einander verbunden; sie haben fast das Aussehen von Netzknoten.

Die isolierten kurzen Formen enthalten sehr oft zwei von diesem Körnchen; bei den länglichen zeigt sich gewöhnlich an einem Ende ein grösseres, an welches bisweilen in dem dem Protoplasma am nächsten liegenden Teile ein kleineres angelehnt ist.

Selten bemerkt man im bakteriischen Inhalt dieser Formen hier und da andere Körnchen; in allen Fällen befinden sich diese, wenn sie vorhanden sind, im zentralen Teile. Ausserhalb des Bakteriums kommen sie nicht vor.

Färbt man mit dem LOEFFLERSchen Blau, so erscheinen die Formen viel dünner als die mit ZIEHLschen Fuchsin koloreierten.

In den Präparaten aus alten Kulturen sieht man auch hier und da eine fadenähnliche Form, jedoch mit nicht langen und niemals ganz geraden Fäden, in denen sich keine intensiver gefärbten Punkte finden. Ferner bemerkt man nicht selten Formen, die das Aussehen von Kokken haben.

In den gefärbten Präparaten 30 Tage alten Kulturen herrschen die kurzen und dicken Formen vor, in denen intensiver koloreierte Punkte nicht mehr deutlich sichtbar sind. Hier und da finden sich jedoch längere Formen, sowie solche, die das typische Aussehen eines Y tragen.

Färbung nach der NEISSERSchen Methode. Der Form und den mit der NEISSERSchen Methode koloreierbaren in diesem Keim befindlichen Körnchen habe ich ein besonders Studium gewidmet, wodurch ich zu folgenden Ergebnissen gelangt bin:

Färbt man nach NEISSERS Methode getrocknete und fixierte Präparate, sei es von alten, sei es von frischen Kulturen, so wird das Aussehen, des mit LOEFFLERSchem Blau koloreierten Präparates noch markierter. In der Tat tritt in der Masse des mit Vesuv in deutlich gelbgefärbten Materials eine grosse Anzahl von Körnchen hervor, die vollkommen rund sind und teils die Form von Punkten haben, teils grösser sind und gewöhnlich in Paaren vorkommen, so dass das Präparat das typische Aussehen einer Diphtheriekultur erhält, die mit der für die Färbung der Polarkörnchen bestimmten NEISSERSchen Methode gefärbt ist. Wenn man das Präparat an den Stellen, wo das Material weniger reichlich ist, untersucht, so findet man, dass die Körnchen im Inneren der protoplasmatischen Bazillusmassen, gerade wie beim Diphtheriebazillus, in Reihen angeordnet sind. Man bemerkt deren 2, 3 und sogar 5; ist

ihre Anzahl jedoch so gross, so sind sie klein; ist dieselbe gering, so sind sie grösser.

In den keulenförmigen Keimen sieht man an der Spitze ein einziges Körnchen, das die übrigen an Grösse weit übertrifft, jedoch in manchen dieser Formen finden sich andere von geringeren Dimensionen.

Dieser Bazillus lässt sich nach der Gram'schen Methode färben.

Frische Präparate. Betrachtet man den Keim frischer 24-stündiger Bouillonkulturen, so erscheint er in der Form eines feinen Stäbchens, unbeweglich und bisweilen wellenförmig, mit homogenem Inhalt, abgesehen von einigen Stellen, wo man einen mehr lichtbrechenden Körper, bisweilen an einem der Enden, bisweilen in der protoplasmatischen Masse selbst, bemerkt.

Die isolierten Formen sind sehr spärlich; dagegen herrschen kleine Gruppen von Formen, die vereinigt gleichsam das Maschenwerk eines kleinen Netzes vorstellen.

Eine genaue Beobachtung des Präparates zeigt unzweifelhaft, dass in dem erwähnten Netzchen sehr häufig Kontinuität vorhanden ist, eine Kontinuität, die von einer wirklichen Verzweigung herrührt.

In alten 30-tägigen Bouillonkulturen zeigen die Bakterien wieder die kurze, dicke Form, die ihnen in jungen Kulturen eigen ist. Das körnige Aussehen ihres Inhaltes ist jedoch nicht mehr evident, während eine Tendenz, sich in Haufen zu vereinigen, hervortritt.

In diesen alten Kulturen ist es daher sehr schwer, isolierte Formen zu entdecken.

In alten 80-tägigen Kulturen bestehen die Keime wesentlich aus kleinen, kurzen, dicken Formen, unter denen es nicht möglich ist, irgend eine verlängerte zu unterscheiden.

Diese Formen treten anscheinend in Paaren zu je zweien auf; betrachtet man sie jedoch genauer so ergibt sich, dass dieses Aussehen zwei lichtbrechenden Körnchen, die sich in ihrem Inhalt befinden, zuzuschreiben ist.

Keine von diesen körnigen Formen geht in fadenähnliche über.

Prüft man die jungen Bouillonkulturen, so besteht kein Zweifel darüber, dass das 'Spirosoma linguale' sich nicht nur durch Spaltung vervielfältigt, sondern auch in der Weise, wie



es bei den gewöhnlichen Hyphomyceten der Fall ist, indem es sich ein dünnes, sich dichotomisch teilendes Mycel bildet. Es scheint sogar, dass der Ausgangspunkt der jungen Zweige in Beziehung zu den in den Bazillen befindlichen lichtbrechenden Körpern steht. So oft sich eine Verzweigung bildet, wächst der Keim um eine bestimmte Länge; dieses Wachstum hört jedoch auf, sobald sich am Ende des Mikробes eines der erwähnten Körperchen bildet.

Bei Untersuchung der alten Kulturen erscheinen diese Tatsachen weniger evident. Jedoch die kurzen kokkenförmigen Bildungen die hier vorhanden sind, und aus den oben erwähnten lichtbrechenden Körnchen zu bestehen scheinen, könnte man als Sporen ansehen, aber den spezifischen Farbstoffen gegenüber ist ihr Verhalten ein anderes.»

Einige der von BAJARDI beschriebenen Eigentümlichkeiten finden sich freilich nicht bei meinem Corynebakterium wieder, wohl aber bei dem Diphtheriebazillus; so beispielsweise die am Ende der Beschreibung erwähnten lichtbrechenden Körper. Solche habe ich bei dem Diphtheriebazillus gesehen, beschrieben und abgebildet. Die Ähnlichkeit zwischen dem letztgenannten und *Vibrio lingualis* wird von BAJARDI stark hervorgehoben. »Es ist nicht möglich den *Vibrio lingualis* von dem LOEFFLERSchen Bazillus mittelst einfach gefärbten Präparate oder mit der NEISSERSchen Methode zu unterscheiden«, sagt er. Was den *Vibrio* betrifft, so gehört er nach BAJARDI gar nicht zu den Spirillaceen, sondern muss zu den Actinomyceten hingeführt werden, und er nennt ihn darum *Streptothrix lingualis*. Es steht ausser allem Zweifel, dass BAJARDI recht hat.

## 2. *Spirosoma nasale* (Mig.) Syn. *Vibrio nasale* (Weibel).

Der obengenannte, unbewegliche Spirillace hat innerhalb seiner Gruppe diese morphologischen Eigentümlichkeiten nicht allein, sondern sie scheinen vielmehr MIGULAS ganzer Gattung *Spirosoma* anzuhören. *Vibrio linguale* ist also keine Ausnahme, der infolge eines Versehens auf falschen Platz im System gekommen ist, sondern was von diesem Mikroorganismus gesagt ist, das gilt jedenfalls eine ganze Menge als Spirosomen oder Vibrionen beschriebener Bakterien. Als Beispiel hierfür will ich nur, was MIGULA über *Vibrio nasale* schreibt, anführen.

»Morphologisch gibt der so gezüchtete *Vibrio*«, sagt er, »eine Mannigfaltigkeit und Kompliziertheit der Formen, wie es das



einfache Stäbchen im Nasenschleim kaum erwarten liess. Als Grundform bleibt aber stets das gekrümmte Stäbchen, von dem wir alle anderen Bildungen ableiten können.

Jene Grundform tritt uns ebenfalls noch rein, auch in der Bouillon entgegen. Hier finden wir fast nur Einzelstäbchen, von derselben Grösse, derselben Veränderlichkeit der Länge und der Krümmung wie im Schleim. Auffallend ist hier das Verhalten der Stäbchen bei der Färbung: die Mitte bleibt fast ungefärbt, während die Enden den Farbstoff stark annehmen, also eine Erscheinung, wie sie die Bazillen der Mäuseseptikämie und Hühnercholera zeigen. Diese Gebilde könnten Diplokokken vertauschen, um so leichter, wenn daneben äusserst kurze Stäbchen, die fast wie Einzelkokken aussehen, vorkommen. Andere Male erwecken diese Formen den Verdacht auf Sporenbildung. Doch da eine solche wahrscheinlich nicht stattfindet, so wird die Erscheinung wohl nur als Teilungsvorgang aufzufassen sein.

Ganz andere Bilder erhält man in Präparaten von Gelatina und Agaragar. Hier kommen zwar Einzelstäbchen, lange und kurze, gerade und gekrümmte, auch vor, doch häufiger erscheinen Verbände. Durch Verkettung gekrümmter Stäbchen entstehen, je nach dem Grade dieser Krümmung, wellige und geschlängelte Fäden oder eng gewundene Schrauben. Namentlich die letzteren fesseln den Blick durch ihre wundervolle Ausbildung, die grosse Zahl (30 und mehr) und regelmässigkeit ihrer Windungen, welche so eng sich anlegen können, dass sie sich gegenseitig berühren. Sie finden sich hauptsächlich auf Agar und jenem dünn gallertigen Bouillon-Agargemisch, weniger auf Gelatina. Eine unabsehbare Möglichkeit von Formen entsteht weitherhin dadurch, dass die einzelnen Glieder eines Verbandes an Krümmung ungleich sein können. Wir erhalten damit die verschiedensten Biegungen und Windungen, eine Musterkarte abenteuerlicher Runen und Schnirkeln. Da endlich das Einzelstäbchen wie bekannt, ganz ohne Krümmung sein und wachsen kann, so dürfen wir uns nicht wundern, auch gestreckten Fäden zu begegnen, die ihre Vibrionennatur ganz verleugnen. — Ausserdem kommen häufig Involutionsformen zur Beobachtung, die denen z. B. des Kocuschen *Vibrio* sehr ähnlich sind; kolbige Verdickungen, unförmige Aufblähungen, Bildung grosser Kugeln u.s.w.

## B.

### Starre Spirillaceen mit Bewegungsorganen.

#### 1. *Vibrio cholerae* Syn. *Microspira comma*.

Die Morphologie dieses Mikroorganismus wird von LEHMANN und NEUMANN in folgender Weise beschrieben: »Gekrümmte Stäbchen (rund 2  $\mu$ . lang 0,4  $\mu$ . breit), deren Enden nicht in der gleichen Ebene liegen. Krümmung bald schwach, kaum sichtbar, andere Male stark, so dass fast Halbkreisformen entstehen. Durch Aneinanderhaften von zwei Vibrionen entstehen Sigma-Paragraphformen; unter ungünstigen Vermehrungsbedingungen (Sauerstoffmangel, Eiweissmangel u.s.w.) wachsen die Vibrionen zu wirklichen Schraubenformen aus, deren Zusammenhang aus Einzelvibrionen oft nicht zu erkennen ist. Unter besonders günstigen Bedingungen (Sodabouillon in dünner Schicht) trifft man nach CRAMER vorwiegend kurzovale, kokkenartige Gebilde. Auch verschiedene Stämme zeigen theils mehr gekrümmte, theils mehr gerade, kurze oder längere, dünnere oder dickere Formen. In alten Kulturen finden sich mannigfache Involutionsformen. In salzarmen, besonders aber auch in sehr salzreichen Flüssigkeiten bilden manche Cholerastämme auffallend geblähte bis kugelige Formen, die vollkommen fortpflanzungsfähig sind. Literatur und Versuch einer osmotischen Erklärung bei HAMMERL. SHIBAYAMA erhielt Kulturen, deren Verzweigungen sich vererbten. Ohne jeden sichtbaren Grund wechseln die morphologischen Bilder aber auch oft beim gewöhnlichen Abstechen auf Agar. Wir haben dabei auch manchmal lange, schöne Fäden gefunden, die von Flourescens nicht zu unterscheiden waren, in den nächsten Kulturen aber wieder nur als lange, dünne Stäbchen auftraten. Wirklich gekrümmte Formen waren selten. Dies Spiel zeigt sich bei einer echten Kultur aus Hamburg von 1892 stammend, nun schon seit über 10 Jahren. Andere Stämme z. B. ein Stamm Paris, Indien, El Tor behalten dauernd ihre charakteristische Kommaform bei.»

Schon diese Beschreibung deutet ja auf einen beträchtlichen »Polymorphismus« beim Choleravibrio. Noch deutlicher wird dies, falls man Kenntniss von ALMQUISTS Untersuchungen nimmt; er berichtet, dass er in Kulturen, die er bei niedriger Temperatur habe wachsen lassen, Kugeln von verschiedener Grösse

gefunden habe, die von groben, unbeweglichen Fäden abgeschnürt werden; von diesen Kugeln können andere kleinere Kugeln hervorspriessen oder sie können zu Stäbchen oder Vibrionen keimen, die in den ersten Generationen unbeweglich sind. ALMQUIST nennt die Kugeln Bakterienkonidien und hält sie für fruktifikative Organe.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass HÜEPPE, wie bekannt, ebenfalls gerundete Bildungen bei dem Cholera-vibrio beschrieben hat, die er als Sporen auffasste. Leider standen mir HÜEPPE's Arbeiten nicht im Original zur Verfügung. Nach KOLLE und SCHÜRMAN hätte HÜEPPE diese Bildungen als lichtbrechende Kugelchen innerhalb der Fäden, und ihrer Grösse nach dem Durchmesser des Fadens etwas übertreffend, beschrieben. Die obengenannten Autoren meinen, dass »Hüeppes Arthrosporen mit Bestimmtheit mit den sterilen Involutionsformen als identisch zu betrachten seien; auch Spindel- und Bläschenformen, die sich nicht in toto färben, betrachten sie mit KITASATO und VON ERMENGEN als Involutionsformen und wollen nichts von Dauerformen bei dem Cholera-vibrio wissen, weil Reinkulturen von diesem Mikroorganismus nach KOCH gegen Austrocknung, Erhitzung und Desinfektionsmittel sehr wenig widerstandsfähig sind. ALMQUIST's Untersuchungen und Theorien erwähnen sie nicht.

Fasst man das Obengenannte zusammen, so sieht man ganz deutlich, dass man bei dem Cholera-vibrio coccähnliche, coccobazilläre, bazilläre Vibrionen-, Spirillen- und Fadenbildungen, die letzteren gerade oder wellengebogen, gesehen hat, und dass einige dieser Formen können beweglich oder unbeweglich sein.

Die Deutung dieser Bildungen ist umstritten. Ein Vergleich zwischen dem Choleramikroorganismus und dem hier beschriebenen Corynebakterium scheint mir indessen die grössten Ähnlichkeiten bezüglich der Morphologie zu zeigen; nur die Beweglichkeit und die direkte Auskno-spung der Vibrionen aus den runden Bildungen bei dem Erstgenannten unterscheiden sie. Was die runden Bildungen betrifft, so scheint mir die Vermutung, dass sie verschiedenartig seien, nicht sinnlos. LEHMANN und NEUMANN erwähnen ja, wie wir gesehen haben, bei dem Cholera-vibrio »geblähte bis kugelige Formen, die vollkommen fortpflanzungsfähig sind». Stellt man dies mit ALMQUIST's Angabe von Kugeln, die kleinere Kugeln auskno-

spen, zusammen scheint es mutmasslich, dass es sich hier um ein vegetatives Sprossmycel in derselben Weise wie bei den Corynebakterien handelt. Anderseits zeigen einige Kugeln in ALMQUIST's Zeichnungen auffallend dicke Umrisse, und diese ähneln sehr den Abbildungen der Arthrosporen des Cholera-vibrio, die LEHMANN und NEUMANN nach HÜEPPE abbilden. Es scheint mir jetzt sehr glaublich, dass es sich hier wirklich um Dauerformen handelt, die sich durch Ausknospung fortpflanzen können, falls sie in der von ALMQUIST beschriebenen Weise auf passenden Nährboden kommen. Solche Bildungen sowohl frei, als innerhalb Zellen liegend habe ich bei dem Diphtheriebazillus beschrieben und daselbst auch hervorgehoben, dass es sich sehr wohl um Dauerzellen handeln kann, obwohl Kulturen mit solchen Bildungen gegen Hitze nicht resistenter sind. Sie können beispielsweise als zum Schutz gegen Eintrocknung bestimmt gedacht werden. Freilich wäre nun, wie wir oben gesehen haben, nach KOCH der Cholera-vibrio auch gegen Eintrocknung wenig resistent; andere Autoren haben doch eine ganz entgegengesetzte Auffassung. Ich führe hier LEHMANN und NEUMANN an, die folgendes schreiben:

»Man sieht in alten Kulturen massenhaft kleine Kugelformen, die als Degenerationsformen zu deuten sind. Darunter oft nur vereinzelte Vibrionen oder kurze Spirillen. Da solche Cholera-kulturen noch sehr lange Zeit — wir haben sie noch nach 2 Jahren aus einer fast vertrockneten Kultur fortbringen können — erhalten, so ist anzunehmen, dass resistente Formen, vielleicht eine Art Konidien, auftreten.»

## 2. *Spillum hachaizae* KOWALSKY.

Mit diesem Namen bezeichnet KOWALSKY ein Spirillum in Fäces bei an Cholera nostras leidenden Patienten ebenso bei Gesunden vorkommend und der von vielen Forschern beschrieben worden ist. Dieser Mikroorganismus ist auch von BONHOFF untersucht worden, der behauptet, er könne folgendes feststellen:

»Auf Agar«, schreibt er, »der bei Bruttemperatur gehalten ist, zeigen sich neben den geraden Stäbchen schon mehr gekrümmte Formen, grosse Kommas, grosse S-Formen, wie ich sie auch in den Präparaten der Darmentleerungen gesehen. Aber von den feinen Peitschen und Schrauben war nichts zu sehen. Am dritten Tage hatten sich in einzelnen Kolonien



auf der Agaroberfläche Differenzierungen gebildet, gröbere Körnungen, die bald mehr in der Mitte, bald mehr am Rande der Kolonie lagen. Diese Dinge sind nicht, wie ich zuerst glaubte, als Kolonien einer fremden Bakterienart zu betrachten, die sich später entwickeln, sondern sie gehören mit zu dem Entwicklungsgang desselben Mikroben. Gefärbte Präparate aus den differenzierten Partien der Kolonien zeigten die längeren, flachen, dicken Schraubenwindungen und auch wenige feinere zugespitzte Spiralen. Meine damalige Ansicht, dass es sich um zwei verschiedenartige Kolonien handele, von denen die später auftretende so klein sei, dass sie auch mit dem Mikroskope bei schwacher Vergrösserung nicht zu sehen sei, habe ich aus später mitzuteilenden Gründen aufgeben müssen. Vor Allem geben immer wieder von sicher allein-liegenden Kolonien vorgenommene Abimpfungen dieselben verschiedenen Formen. Die ganz feinen Formen nun, die Peitschen und Schrauben ESCHERICH's von kaum messbarer Breite, erhält man äusserst selten auf festen Nährboden, leicht dagegen auf flüssigem Material. In Bouillonröhrchen bildet sich nach 24 Stunden zuweilen eine Art Häutchen, am deutlichsten da, wo die obere Grenze der Flüssigkeit die Wand des Reagenzglases berührt. In diesem bläulichen Belag finden sich immer schon am ersten Tage reichlich Komma- und S-Formen, seltener längere Schraubenwindungen. Am zweiten Tage sind die gekrümmten Formen bereits sehr viel schmaler geworden, liegen in Haufen verfilzt zusammen, dazwischen und daneben immer deutlich Stäbchen, ebenfalls kleiner als am ersten Tage. In den nächsten Tagen werden diese verfilzten Spiralen und S-formen immer dünner, verlieren zugleich an Färbbarkeit und zeigen deutlich zugespitzte Enden. Die verschmälerten Formen finden sich am zahlreichsten an den Wandungen des Röhrchens; sie gleichen schliesslich völlig den feinsten Gebilden, die man im Darminhalt findet, wie ich an Photogrammen näher dartun werde, derart, dass sich neben feinsten Peitschenformen von ganz unregelmässiger Biegung deutliche korkzieherartig gewundene Schrauben zeigen. Allerdings muss ich hinzufügen, dass letztere sehr viel seltener zu finden sind, als in den Darmentleerungen; am zahlreichsten sind die Peitschen. Während diese dünneren und feinsten Formen in der ersten Zeit der Gewinnung der Reinkultur schon am vierten Tage zahlreich vorhanden waren, bilden sie sich jetzt erst nach 8—10



Tagen aus, da, wohl infolge der Gewöhnung an dem Nährboden, die degenerative Veränderung des Protoplasmas später eintritt. Ich halte also die feinen und feinsten Spiralen und Peitschen nicht für Jugendformen, sondern für Alterszustände meiner Bakterienart und glaube, dass dafür auch vor allem die eigentümliche schlechte Aufnahme der Anilinfarben seitens des Protoplasmas spricht; ich halte ferner alle die erwähnten Formen, Kommas, S-Formen längere Schraubenwindungen, feinere und feinste Spiralen und Peitschen, ferner die dicken Stäbchen, die auch allmählig schmaler werden und schliesslich, häufig zu zweien zusammengelagert, den Eindruck von etwas in die Länge gezogene Diplokokken machen, als zu einer Bakterienart gehörig; zu einer Bakterienart, die von allen Untersuchern infolge ihrer Ähnlichkeit mit *Bact. coli commune* — wenigstens in Bezug auf die fast ausschliesslich gebrauchte Gelatineplatte ist diese Ähnlichkeit eine grosse — für die letztere Art angesehen und deshalb nicht weiter untersucht worden ist.»

LEHMANN und NEUMANN nennen BONHOFFS Mitteilung überraschend. Mir scheint sie noch eine Stütze für meine Auffassung zu sein. Mein hier beschriebenes Corynebakterium stimmt vollkommen mit Bonhoff's *Vibrio* überein und besonders darin, dass die Spirillformen eine Altersform der Stäbchen sind, welche besonders in fliessenden Nährböden beispielsweise in den Bouillonröhrchen hervortritt, in denen beide Mikroorganismen ein Häutchen bilden.

### 3. *Spirillum undula* und *Spirillum serpens*.

Ehe wir zu der nächsten Abteilung übergehen, sei hervor- gehoben, dass bei den obengenannten Spirillen von ZETTNOW und anderen knospenähnliche Auswüchse und Verzweigungen, die auch mit Geisseln versehen waren, beschrieben und abgebildet worden sind. ZETTNOWS Mikrophotographien sind so schön und deutlich, dass man keine Spur von Zweifel an der Verzwei- gung dieser Mikroorganismen hegen kann, nachdem man die- selben gesehen hat.

## C.

### Spirochäten.

Die Gattungsname Spirochæta umfasst wie bekannt hetero- gene Mikroorganismen. Nach SOBERHEIM und LÖWENTHAL sind

nur spiralig um die Längsachse gewundene oder wellenförmig geschlängelte, langgestreckte Mikroorganismen von faden- oder bandförmiger Gestalt hierher zu rechnen. Sie sollen sämtlich eine starke, aktive Flexibilität besitzen und sind beweglich. Die systematische Stellung der Spirochäten in der organischen Welt ist nicht fixiert. In der Literatur werden oft die Ausdrücke Spirillen und Spirochäten unter einander gebraucht, ohne dass man einen Unterschied zwischen den Begriffen macht. Die Spirochäten, die gleichzeitig mit dem *Bazillus fusiformis* vorkommen, werden, wie wir bemerken sollen, oft Spirillen genannt.

Was uns hier am nächsten interessiert ist die merkwürdige Tatsache, dass Spirochäten so oft zusammen mit fusiformen Bazillen vorkommen. Die obengenannten Autoren erwähnen, wie viele Forscher dies so erklärt wollen haben, dass die Spirochäten und die fusiformen Bazillen nur verschiedene Entwicklungsformen derselben Arten seien. So hat HINDLE bei *Spirochaeta gallinarum* beschrieben, wie kokkähnliche Bildungen in fusiforme Bazillen übergegangen sind und diese nachher in Spirochäten. Auch bei *Spirochaeta pallida*, *Spirochaeta dentium* u. a. hat man behauptet, etwas ähnliches beobachten zu können. So erwähnt TUNNICLIFF, dass er »from the gums of healthy mouths» einen Mikroorganismus isoliert habe, von dem er schreibt: »they are extremely polymorphous, appearing as quite different organisms at different periods of their development»; er trat auch in der Form von Spirillen auf. Ein Vergleich zwischen den verschiedenen Formen des reingezüchteten Mikroorganismus und den bei »ulceromembranous angina» vorkommenden Formen zeigte dass: »the artificially cultivated and uncultivated organisms closely resemble each other in their morphological and staining properties. All the variations, which are many, in form and size, seen in the uncultivated organisms are to be found in these cultures.» TUNNICLIFF's Beschreibung zeigt, dass er mit einem Organismus arbeitet, dessen Morphologie mit dem hier beschriebenen übereinstimmt. Mitteilungen, ähnlich denen von TUNNICLIFF, sind von einer Mehrzahl Forscher gemacht worden, und es ist auch gelungen, Spirochäten in vibronähnliche Formen umzuzüchten (Levaditi, Repaci). Schliesslich sei erwähnt, dass CARPANO Übergänge zwischen fusiformen Bazillen und Spirochäten gesehen hat; auch er behauptet deshalb sie seien verschiedene Entwicklungsformen

desselben Mikroorganismus, aber er glaubt im Anschluss an PROVAZEK, dass es sich bei den fuso-spirillären Infektionen um Protozoen handelt.

(CARPANOS schöne Photographien scheinen mir deutlich zu zeigen, dass er mit einem vollständig mit dem hier beschriebenen übereinstimmenden Mikroorganismus gearbeitet hat, also einem Hyphomycet.)

Dem gegenüber sind jetzt viele Einwände laut geworden. VESZPREMI geht so weit, dass er drei verschiedene Arten annimmt. Er schreibt folgendes: »Aber zum Beweise der Selbständigkeit dieser drei Mikroorganismen können wir eine Erfahrung anführen, die wir aus unseren Kulturversuchen gewonnen haben. Wir sahen nämlich des öfteren, dass die Spirochäten in Knäueln gediehen, in denen weder fusiforme Bazillen, noch Fäden zu sehen waren, ferner, dass die Entwicklung der Spirochäten gewöhnlich nur spät, nach 3—7 Tagen begann; dass wir solche Kulturen besaßen, in denen nur fusiforme Bazillen waren, sowie dass in manchen die Cladothrix fehlte. All dies spricht für die Selbständigkeit der Mikroben. Wir können auch noch besonders hervorheben, dass wir weder im menschlichem Material, noch im Laufe unserer Versuche Übergangsformen gefunden haben.« VESZPREMIS Aussprüche scheinen mir ein gutes Beispiel dafür zu sein wie es geht, wenn man sich ganz von der Lehre der Einförmigkeit der Bakterien beherrschen lässt. Wenn er die fusiformen Bakterien in der Form langer Fäden auftreten sieht, so findet er dies so unnatürlich, dass er behauptet, es sei ein Cladothrix hinzugekommen.

Die grösste Beweiskraft gegenüber der Lehre von der Zusammengehörigkeit dieser Mikroorganismen hat man MÜHLENS' und anderer gelungenen Reinzüchtigungsversuchen beigemessen. Es ist nämlich MÜHLENS gelungen, sowohl Spirochäten, als fusiforme Bazillen in mehreren Fällen reinzuzüchten.

Trotz alledem wage ich es doch als meine Auffassung auszusprechen, dass vieles für einen genetischen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Formen spricht.

Betrachtet man MÜHLENS und HARTMANN'S Abbildungen von Spirochæta dentium in ihrem 1906 in der Zeitschrift für Hygiene erschienenen Aufsatz, so findet man unter anderem lange fadenförmige Bildungen, die lange Strecken ganz gerade sind und dazwischen nur einige unbedeutende Knickungen zeigen; diese entsprechen gar nicht der Spirochätenform, dagegen

ähneln sie vollkommen vielen der Fäden, die sich in den Abbildungen dieser Arbeit z. B. Fig. I Taf. IV wiederfinden. Weiter sieht man kurze, dicke Bildungen und kugelförmige Individuen, von denen Fäden auswachsen. Geht man dann zur Taf. II in MÜHLENS Aufsatz, Kap. XVII in KOLLE-WASSERMANN'S Handbuch 1913, so findet man dort Abbildungen von *Bazillus fusiformis* in Fig. 4 und 6, wo dieser Mikroorganismus ein Wirrsal langer Fäden bildet, ganz ähnlich beispielsweise Fig. 10, Taf. III in dieser Arbeit. Der Schritt zwischen dem Spirochäten und dem Bazillus ist hier nicht gross. Man fragt sich unwillkürlich, ob es sich nicht ähnlicherweise wie mit dem hier beschriebenen Corynebakterium verhalte, dass eine Form in die andere übergehe. Leider können aus meinen Untersuchungen keine sicheren Schlussätze gezogen werden, weil sich Beweglichkeit bei den Spirochätenformen nicht nachweisen liess.

All zu grosses Gewicht darf doch nicht auf diese Unbeweglichkeit gelegt werden, denn alle, die sich mit Züchten von Spirochäten beschäftigt haben, berichten, dass diese in Kulturen sehr wenig beweglich sind. MÜHLENS erwähnt gerade zu, dass, wenn *Spirochæta dentium* zu langen, feinen Fäden auswächst, er unbeweglich sei; übrigens habe ich ja, wie aus der vorhergehenden Darstellung ersichtlich, nicht mit Sicherheit entscheiden können, ob dieses »Corynebakterium« in allen seinen Formen wirklich unbeweglich ist.

Was MÜHLENS Reinzüchtungen betrifft, denen ja entscheidende Bedeutung beigemessen wird, so scheint es mir nicht unmöglich, dass sie doch die Möglichkeit eines genetischen Zusammenhanges zwischen Spirochäten und Bazillen Raum geben. Mein Corynebakterium zeigt, wie erwähnt ist, auf gewissen Nährböden »Reinzüchten« von Spirochätenformen, wo die Individuen in charakteristischen Knäueln liegen und eine so vollständige Ähnlichkeit mit Spirochäten haben, dass sie sogar mit den geisselähnlichen Spitzausläufern versehen sind. Es scheint deshalb nicht ganz ausgeschlossen, dass MÜHLENS Reinkulturen derart zu erklären sind, dass der Mikroorganismus auf einem gewissen Nährboden als *Spirochæta* und auf einem anderen als *Bazillus* wächst. Man mag sich hier an die unerhörte Schwierigkeit, bei Kulturversuchen verschiedener Spirochäten verunreinigende bazilläre Element los zu werden, erinnern, und an die Vielgestaltigkeit, die immer mit den Spirochä-



tenreinkulturen verknüpft ist. Nun wendet MÜHLENS gegen frühere Untersucher ein, die nachgewiesen haben, wie bazilläre Formen in Spirill- oder Spirochätenähnliche übergehen, dass die letzteren Formen nur von einer äusseren, falschen Ähnlichkeit herrühren. Es ist ja möglich, dass dies der Fall ist. Sicher ist indessen, dass viele Spirillen und Spirochäten beschrieben worden sind, die nicht anders als Entwicklungsformen bazillärer Formen sind.

Auch in Fällen wo die Spirill- oder Spirochätennatur anfänglich sicher scheint, wird man bisweilen bei einem näheren Studium der beschriebenen Formen zaghaft. Man mag beispielsweise nur die schönen Mikrophotographien, die REICHENBACH seinem Aufsatz »Über Verzweigung bei Spirillen« beigelegt hat, ansehen, oder INADA, IDO, HOKI, KANEKO und ITO's Abhandlung über *Spirochaetosis icterohämorrhagica* (Weils Disease) studieren. Man findet dann wie REICHENBACH einen Mikroorganismus abbildet, der in Form langer, gerader oder wellengebogener oder spiralgewundener Fäden auftritt, die häufig von einer plumpen auf dem Bilde dreieckigen Figur ausgehen, alles Bildungen, die sich oft in gewissen älteren Kulturen wiederfinden. Die letzteren Autoren beschreiben und bilden Degenerations- und Involutionsformen ab, welche im aller höchsten Grade einigen derjenigen, in dem hier beschriebenen Mikroorganismus gefundenen Bildungen ähnlich sind. Vergleiche z. B. Fig. 6, Taf. III mit Fig. 69 und 70 Plate 61 bei den genannten Verfassern!

Als Zusammenfassung kann demnach gesagt werden, dass viele Gründe für eine Zusammengehörigkeit zwischen den fusiformen Bazillen und den Spirillen bei der fuso-spirillären Infektion sprechen; erneuerte Untersuchungen sind jedoch notwendig.

## KAP. VI.

### Über die Natur der Bakterien.

Ehe ich diese Arbeit abschliesse, scheint es mir geeignet, eine kurze Darstellung der verschiedenen heutzutage gehegten Auffassungen über die Natur der Bakterien zu geben. Ich kann dabei nicht umhin, einen Teil des Vorhergehenden zu wiederholen; die Klarheit der Darstellung fordert dies.



In der letzten Auflage (1912) ihres »Atlas und Grundriss der Bakteriologie« schreiben LEHMANN und NEUMANN folgendes über die Natur der Bakterien.

»Unter Bakterien (Spaltpilzen, Schizomyceten *Nägeli*) verstehen wir eine sehr grosse, morphologisch sehr einfache und einförmige, biologisch aber ausserordentlich differenzierte Gruppe pflanzlicher Organismen, die sowohl mit den niedersten Algen als den niedersten Pilzen derart durch Zwischenformen verbunden sind, dass eine strenge Abgrenzung durch eine scharfe Definition schwierig erscheint. ARTHUR MEYER betont die Verwandtschaft der sporenbildenden Arten mit der Ascomyceten, wobei er die sporenbildende Zelle als Ascus betrachtet, ja mit den einfachsten Flagellaten, die meist als Tiere aufgefasst werden, haben verschiedene Bakterien grosse Ähnlichkeit.»

Diese beiden Autoren rechnen also die Bakterien zu den Pflanzen und suchen in ihrem Lehrbuch soweit wie möglich eine botanische Systematik zustande zu bringen. Diese Systematik leidet, wie bekannt, an der Schwäche, dass Arten und Gattungen vielmals nur durch biologische Eigenschaften unterschieden werden können; selbst die Bedeutung der morphologischen Erkennungszeichen ist dadurch beschränkt worden, dass man auf Grund ungenügender Kenntnis der Herkommen und der gegenseitigen verwandtschaftlichen Verhältnisse der Bakterien ihren Wert nicht hat beurteilen können. Die Gattungs- und Arteinteilung ist deshalb innerhalb grosser Gruppen dieser Mikroorganismen gekünstelt und unsicher. Damit haben wir Mediziner im grossen und ganzen uns doch genügen lassen. Die moderne Immunitätslehre hat das zentrale Interesse auf sich gezogen. Ein immer grösser werdendes Chaos in der Systematik hat indes in den letzten Jahren einige Forscher zu Arbeiten auch auf diesen Gebieten veranlasst.

Sucht man nach Arbeiten über die alte Streitfrage von den verwandtschaftlichen Verhältnissen der Bakterien, muss man zur botanischen Literatur greifen. Eine gründliche Bearbeitung dieses Stoffes findet man in den Schriften A. MEYERS.

MEYER macht in seinem Buche »Die Zelle der Bakterien« zuerst eine Umgrenzung der Bakterien. Nach MIGULA teilt er sie in zwei Ordnungen: I. Eubakterien, II. Thiobakterien. Die erstere wird in 8 Gattungen geteilt; dies umfassen unter anderen alle bekannten, pathogenen Bakterien. MEYERS Eubakterien entsprechen wahrscheinlich, seiner Darstellung nach zu

urteilen, ungefähr dem, was wir Mediziner populär Bakterien nennen. In dem folgenden wird deshalb, weil es meist praktisch scheint, kein Unterschied in der Bedeutung zwischen den Ausdrücken Eubakterien und Bakterien gemacht werden.

Nach A. MEYER ist bisher versucht worden, die Bakterien den Cyanophyceen oder den Protozoen oder den Florideenpilzen anzugliedern.

Die Meinung, dass die Bakterien mit den Cyanophyceen nahe verwandt seien, stammt von COHN. Er wies die grosse Ähnlichkeit zwischen diesen Mikroorganismen nach und schlug vor, dass sie in eine Gruppe, Schizophyten, zusammengeführt würden. Grosse Unähnlichkeiten sind jedoch auch vorhanden. MEYER und viele mit ihm betrachten deshalb die nahe Zusammengehörigkeit als zweifelhaft. Er schreibt hierüber folgendes:

»Fragen wir uns, welche Ähnlichkeiten zwischen den Zyanophyceen und Bakterien jetzt angeführt werden können, so ist nur auf die Analogie in der äusseren Morphologie hinzuweisen. Die Keimung der Exosporen der Zyanophyceen und der Endosporen der Bakterien scheinen sich ähnlich zu verhalten. Eubakterien und Zyanophyceen bilden auch in bekannter Weise aus äusserlich gleichgestalteten Zellen gleichartige Verbände: Zellfäden, Zellflächen, einfache Zellkörper, die sich in ähnlicher Weise in gleichgestaltete, einzellige Individuen zerspalteten können, und bilden in ähnlicher Weise die Zellen verbindenden Gallertmassen aus. Das Wachstum der Zellfäden ist dabei wesentlich ein interkalares. Beide führen in den Zellen häufig Glykogen und Volutin. Dazu kommen einige wenig sagende Übereinstimmungen negativer Art. In beiden Gruppen findet sich soweit man bis jetzt weiss, kein Geschlechtsprocess. Bei den Zyanophyceen hat man noch keinen Zellkern gefunden, bei den Bakterien ist seine Existenz vielen Forschern noch zweifelhaft. Viel wichtiger für die Beurteilung der phylogenetischen Verwandtschaft zwischen den Bakterien und den Zyanophyceen sind die Unterschiede, welche zwischen beiden Pflanzengruppen festzustellen sind. Die Zyanophyceen haben Chlamydosporen, diese fehlen den Bakterien; die Bakterien bilden Geisseln, die Zyanophyceen niemals. Die Protoplast der Zyanophyceen zeichnet sich durch das Vorkommen des Zentralkörpers aus, eines Gebildes, welches sonst nicht wieder in der gleichen Ausbildung im Pflanzenreiche zu finden

ist. Und dieser Zentralkörper, welcher wahrscheinlich eine mit Eiweisskörpern und Volutin (siehe ARTHUR MEYER 1904 S. 135) gefüllte Reservestoffvakuole ist, fehlt also auch den Bakterien. Dass der Zentralkörper ein Kern sei, ist unrichtig; wenn er es wäre, so würde dieser Kern ein ebenso trennendes Moment zwischen Zyanophyzeen und Bakterien bleiben. Es ist demnach wohl nicht anzunehmen, dass sich die Eubakterien von den Zyanophyzeen direkt ableiten, dass sie gleichsam farblos gewordene Zyanophyzeen seien, denn es wäre dann doch merkwürdig, dass sie Geisseln gebildet und Endosporenbildung angenommen und den Zentralkörper verloren hätten. Die Annahme, dass die Bakterien etwas näher mit den Zyanophyzeen verwandt sein könnten als mit Flagellaten oder mit Chlorophyzeen, ist nicht ohne weiteres abzuweisen, aber sie kann nicht durch Tatsachen gestützt werden.»

Was jetzt die Verwandtschaft zwischen Bakterien und Protozoen betrifft ist für unseren Zweck nur folgendes anzuführen.

Die Algen stammen sicherlich — das wissen wir zum grossen Teil durch die Arbeiten LAGERHEIMS und seiner Schüler — aus der Protistengruppe, Flagellata. Aus einer Flagellatengruppe, der Cryptomonaden, sollten nicht nur die roten Algen (Florideen) und die blaugrünen Algen (Cyanophyceen), sondern auch die Bakterien stammen. Viele Forscher halten es doch für sehr problematisch, dass die Bakterien als nächste Verwandte der Flagellaten zu betrachten seien. So auch MEYER. Er schreibt:

»Wir können sagen, dass die Bakterien sehr wenig Ähnlichkeit mit den Flagellaten im allgemeinen besitzen. Es ist eigentlich nur das Dasein von Geisseln beiden Gruppen gemeinsam, denn die normale Dauerzyste der Flagellaten entsteht nicht endogen und die Geisseln der Bakterien stehen nicht an einem besonders geformten Vorderende. Die Begeisselung ist aber durchaus nicht als ein Zeichen relativ naher Verwandtschaft zweier einzelliger Organismen zu betrachten; denn die Fähigkeit der Geisselerzeugung ist eine Eigenschaft der Protoplasten fast aller Organismengruppen. Es gilt aber von den Flagellaten, was ich von den Protozoen im allgemeinen behauptete, dass sie keine natürlichen Verwandtschaftsgruppen sind und deshalb müssen wir uns noch fragen, ob nicht eine oder andere Spezies unter den Flagellaten vorkommt, die be-

deutsame Ähnlichkeiten mit den Bakterien zeigt. Es gibt in der Tat einige Flagellaten, die anscheinend in manchen Beziehungen den Bakterien ähnlich sind, nämlich *Spumella vulgaris* CIENKOWSKY, *Chromulina nebulosa* CIENKOWSKY und *Woroniniana FISCHER*.»

Zuletzt behandelt MEYER die Frage von der Ähnlichkeit und Verwandtschaft zwischen Bakterien und Pilzen. Er betont, dass man berechtigt sei, die Bakterien zu den »Pilzen« zu stellen, wenn man unter Pilze alle Thallophyten verstehe, denen die Chromatophoren fehlen. »Aber mit dieser Massnahme,« sagt er weiter, »würde man über die Verwandtschaftsverhältnisse der Bakterien wiederum äusserst wenig aussagen. Es hat auch früher niemand eine Verwandtschaftsbeziehung zwischen Bakterien und Pilzen ernstlich behauptet.« Mit dem Ausdruck »ernstlich behauptet«, meint MEYER wahrscheinlich BREFELDS Ausspruch, den er kurz nachher abdruckt. Dieser Ausspruch BREFELDS, der mir besonders denkwürdig scheint, lautet folgendermassen:

»Dass weiterhin die Zergliederung bei grösseren Formen von Spaltpilzen, Bazillen u. s. w. mit denen Oidien grosse Ähnlichkeit haben, mag nur angedeutet sein. Die Ähnlichkeit wird dann noch grösser, wenn die Zergliederung in Stäbchen hinausgeschoben wird, wie es bei Bazillen nicht selten geschieht. Auch die Sporenbildung stört hier nicht, denn diese kommt in ähnlicher Art bei den gleich zu betrachtenden Formen von *Nyctalis* als Chlamydosporenbildung eben so vor. Es fehlen nur die verzweigten Fäden, die durch Spitzenwachstum wachsen. Ich begnüge mich mit diesen Andeutungen, ohne irgend etwas weiteres über die Spaltpilze aussagen zu wollen, füge aber hinzu, dass in den bisher bekannten Daten noch kein sicherer Beweis für ihre Selbständigkeit als Pilzformen sind, die sich in eigenartiger Formgestaltung frei abgelöst haben.«

In dem Vorhergehenden haben wir gesehen, dass BREFELD nicht mit seiner Auffassung so ganz allein gestanden hat, wie es MEYER angibt.

Auch MIGULA äussert sich auf eine ähnliche Weise wie MEYER über BREFELDS Auffassung. Er schreibt nämlich folgendes: »Von manchen Forschern sind die Bakterien überhaupt nicht als selbständige Organismen angesehen worden, sondern, wie von BREFELD, als Entwicklungszustände höherer Pilze, die



unter bestimmten Lebensbedingungen eine solche eigenartige und scheinbar selbständige Gruppe zu bilden imstande seien. Diese von BREFELD aber nur vermutungsweise ausgesprochene Möglichkeit hat nun mancher geglaubt beweisen zu können; die Versuche haben sich bei genauerer Prüfung aber stets als Irrtümer herausgestellt. Die Verwandtschaft zwischen Pilzen und Bakterien ist nun zunächst in ihrem Mangel an Chlorophyll gegeben und damit in ihrer saprophytischen oder parasitischen Lebensweise. Der Mangel an Chlorophyll und die daraus abgeleitete Lebensweise ist aber ein so ausschliesslich physiologisches Moment, dass es nicht als Merkmal der Verwandtschaft gelten kann. Es sind neuerdings auch farblose Diatomaceen gefunden worden, und die wird gewiss niemand zu den Pilzen stellen wollen.»

Gegen den Gedanken BREFELDS, dass die Bakterien Fungi imperfecti seien, wendet sich auch MEYER, der indessen der Meinung ist, die Bakterien ständen den Ascomyceten am nächsten. Er betont dabei, dass man nicht entscheiden könne, wie nahe die »phylogenetische Verwandtschaft zwischen den Ascomyceten und Schizomyceten sei, dass man jedoch die Bakterien als besondere Gruppen neben die Ascomyceten in das System einreihen möchte».

Die Gründe dieser seiner Auffassung stellt er folgendermassen zusammen:

»Vergleichen wir, unter Berücksichtigung unserer neuesten Kenntnisse von den Eubakterien diese, vorzüglich die Bazillus- und Bacteriumarten, mit den Ascomyceten, so finden wir in der Tat eine ganze Reihe von Ähnlichkeiten. Als Vegetationskörper kommt bei Ascomyceten und Bakterien ein Zellfaden vor, der sich unregelmässig zu septieren pflegt und der auch bei letzteren, wie die Zweigbildung zeigt, Spitzenwachstum besitzen kann. Zellmembran und Protoplast ist bei beiden Pflanzengruppen gleich gebaut und Reservestoffe (Glykogen, Fett, Volutin) und Vakuolen sind von gleicher Natur und nehmen denselben Platz in den Zellen ein. Die Oidienbildung kommt bei beiden vor. Beiden kommt ein relativ hochentwickeltes Sporangium mit (soweit es sich erkennen lässt) gleicher Entwicklungsgeschichte der Sporen zu. Auch die Sporen der Ascomyceten und der Bakterien besitzen anscheinend gleichen Bau, welcher sich vorzüglich auch in der komplizierten Membranstruktur dokumentiert. Die Morphologie des



Entwicklungsganges der Bazillenspezies findet ihre Analogien in den Exoasceen und Saccharomyceten. Sehr eigenartig ist auch die Erscheinung, dass bei den Eumyceten und den Bakterien Zellmembranen hier und da vorkommen, welche sich mit Jod blaufärben (A. M. 1901, S. 43). Von zu beobachtenden Unterschieden ist demgegenüber nur das Vorkommen von Geisseln an den Zellfäden, Oidien und Sporangien der Bakterien, hervorzuheben, ferner die eigenartige Keimung der Sporen. Man mag die Sache wenden wie man will, es sind die prinzipiellen Ähnlichkeiten zwischen den Sporangienbildenden höheren Pilzen und den Bakterien grösser als zwischen den letzteren und jeder anderen Organismengruppe.

Von den Differenzen könnte man der Geisselbildung die grösste Bedeutung zusprechen wollen; aber ich glaube, dass das falsch wäre, denn die Fähigkeit zur Geisselbildung an den Zellen ist in fast allen Pflanzen- und Tierklassen vorhanden. Merkwürdigerweise fehlen die Geisseln gerade den Florideen, den höheren Pilzen und den Angiospermen. Bei dieser allgemeinen Verbreitung der Geisseln und der Tatsache, dass z. B., bei den Gymnospermen den Geschlechtszellen einzelner Formen Geisseln noch zukommen, während sie denen der Koniferen schon fehlen, lässt sich aus dem Vorkommen der Geisseln bei den Bakterien und dem Fehlen derselben bei den Pilzen kein prinzipieller Scheidungsgrund für beide Gruppen ableiten.»

Auch MIGULA hat betont, dass gewisse Ähnlichkeiten zwischen den Bakterien und den Ascomyceten vorhanden seien, ohne sich doch MEYER anzuschliessen.

Er schreibt hierüber folgendes:

»Scheidende Momente zwischen Pilzen und Bakterien gibt es genug; in erster Linie die Art der Zellteilung, die sich wie erwähnt, den Spaltalgen anschliesst. Indessen besitzen wir hier einen Übergang zu den Sprosspilzen in der Gattung Schizosaccharomyces, deren Zellteilung sich in ähnlicher Weise vollzieht wie bei den Bakterien. Ich habe deshalb bereits früher die Möglichkeit betont, dass die Bakterien durch die Gattung Schizosaccharomyces sich an die Sprosspilze anschliessen, die auch ich für die niederste Form der Ascomycetenreihe halte. Auch die Endosporenbildung ist ein Vorgang, der bei Bakterien und Saccharomyceten eine gewisse Übereinstimmung zeigt. Die Endosporenbildung von Saccharomyces wieder leitet zu der Ascosporenbildung der Ascomyceten über. So vertritt denn auch

ARTHUR MEYER die Ansicht, dass die Bakterien als unterstes Glied der Ascomycetenreihe zu deuten sind.

Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschliessen. Gewisse Verwandtschaftsbeziehungen zwischen beiden habe ich selbst hervorgehoben, aber die vorhandenen Verschiedenheiten sind doch zu gross, viel grösser als zwischen Bakterien und Spaltalgen, und deshalb bin ich der Ansicht, dass die Vereinigung beider zur Gruppe der Schizophyten zunächst doch die natürlichste Lösung der Verwandtschaftsfrage ist. Als einen Unterschied zwischen Bakterien und Pilzen betrachte ich auch noch den Mangel eines Zellkernes bei ersteren, während MEYER der Ansicht ist, dass ein solcher bei ihnen existiert. Auch die Form der Geisselbewegung bei vielen Bakterien ist eine den Ascomyceten völlig fremde Eigenschaft.»

Ehe ich weitergehe, erlaube ich mir folgendes von MEYER abzudrucken, wo er auf eine einfache, und wie es scheint, sehr aufklärende Weise die Terminologie der Pilzmorphologie auf die Bakterien überführt. Es scheint mir besonders wünschenswert, dass diese botanische Nomenclatur sich auch in der medizinischen Bakteriologie einbürgere, die durch den Zwang, sich etwas mit diesen Fragen zu beschäftigen, viel zu gewinnen haben muss.

»Wir wollen«, schreibt er, »so als morphologische Bezeichnung der Fäden, die wir bei den Bazillusarten, Spirillumarten u. s. w. leicht beobachten können, den Namen Hyphe oder Zellfaden gebrauchen, Dieser Zellfaden kann unter Umständen septiert d. h. vielzellig sein, aber auch zeitweise einzellig bleiben. Er kann dann in ein oder mehrzellige Stäbchen zerfallen. Solche der Verbreitung und Vermehrung dienende, aus einem Zellfaden durch Zerteilung hervorgehende ein- und mehrzellige Stäbchen nennt man in der Pilzmorphologie Oidien. Bei den Ascomyceten finden sie sich häufig, ebenso bei den Basidiomyceten. In beiden Fällen sind sie unzuweckmässiger eingerichtet als bei den Bakterien, bei welchen sie Geisseln benutzen, welche eine schnellere Verbreitung der Individuen im Substrat gestatten. Wir nennen deshalb jedes isolierte kleinere Stückchen eines Zellfadens ein Stäbchen oder wie bei den Pilzen ein Oidium, gebrauchen wohl auch den Ausdruck Schwärmoïdium oder Schwärmer bei den beweglichen Formen. Aus jeder Zelle der Bakterien kann, ähnlich wie bei manchen niederen Formen der Ascomyceten, ein Sporan-

gium, ein Sporenbehälter, entstehen, welcher bei den Eubakterien normalerweise einzellig ist. Wir bezeichnen jede sporenführende Zelle der Bakterien deshalb als Sporangium. In dem Sporangium liegt die den Pilzsporen völlig gleiche Sporen.»

Wie aus dieser und vorhergehender Anführung hervorgeht, schiebt MEYER alle seine sog. Eubakterien über einen Kamm. Zweigbildung und Spitzenwachstum betrachtet er als im grossen und ganzen den Bakterien zugehörige Eigenschaften. Anders verhalten sich, wie oben schon mehrmals hervorgehoben ist, LEHMANN und NEUMANN, die einige verzweigte Bakterien unter dem Namen Actinomycetes abtrennen. Diese behaupten sie, wie erwähnt ist, ständen den höheren Pilzen nahe oder seien geradezu den niedrigsten derselben zugehörig. Dass sie dabei eine Inkonsequenz begehen, dessen sind sie sich selbst bewusst, was aus der folgenden Äusserung hervorgeht:

»Wir haben gewissenhaft, alles was uns von Gabelungen, Astbildung u. s. w. bei anderen bisher als echte Bakterien betrachteten Formen in der Literatur bekannt wurde, so bei *B. pyocyaneum*, *B. influenzae*, *B. tetani*, *B. radicicola*, Vibrionen, registriert und müssen natürlich zugeben, dass diese Beobachtungen es erschweren, in der Astbildung ein scharfes Trennungsmerkmal zwischen Actinomyceten und Schizomyceten zu sehen. Ähnliche Schwierigkeiten gibt es bei der Definierung der höheren Pflanzenfamilien unzählige — einzelne Gattungen sind oft mit ebensoviel Recht der einen oder anderen Familie zuzuzählen.»

Dass MEYER diese Actinomyceten zu seinen Eubakterien hinzuführt, geht daraus hervor, dass er den Diphtheribazillus zu diesen letzteren rechnet. LEHMANN und NEUMANN's Actinomycetes übergeht er in seiner Darstellung.

Wie wir gesehen haben, stehen also die Bakterien, nach der Behauptung sowohl einiger älteren als auch jüngeren Forscher, in einem recht nahen Verwandtschaftsverhältnis zu den wirklichen Pilzen. Von solchen Autoren sind in dem Vorhergehenden solche Namen wie HALLIER, LÜDERS, OLSEN, BREFELD, CIENKOWSKY, ZOPE, GAMALEIA, ALMQUIST und A. MEYER genannt worden. Wir haben auch gesehen, dass ihre Lehren ziemlich wenig Anschluss gefunden haben und im allgemeinen wenig berücksichtigt worden sind. Die bakteriologische Literatur der letzten Jahre scheint indessen an die Hand zu geben, dass eine Änderung in dieser Hinsicht bald geschehen wird. Die wech-

selnden Formen, welche die Bakterienarten unter gewissen Umständen darstellen, haben von dem Gesichtspunkt der Erblichkeitslehre an Interesse gewonnen und ein systematisches Studium der verschiedenen Variationen veranlasst. In einer mehrmals vorher angeführten Arbeit habe ich die Vermutung ausgesprochen, dass alle Bakterien möglicherweise den Fungi imperfecti zugehörten. Infolge der Vergleiche, die ich bei der Arbeit mit dem hier beschriebenen Corynebakterium gemacht habe, scheint es mir ziemlich sicher, dass wenigstens alle unbeweglichen und nicht sporenführenden Bakterien zu den Fungi imperfecti oder näher zu den Hyphomyceten hinzufügen sind; sicherlich gehören auch die beweglichen Formen hierher; ihre ganze Morphologie deutet darauf hin. Kommende Untersuchungen werden sicher Klarheit in die wichtige Frage von der Bedeutung der Beweglichkeit für die Bakteriensystematik bringen. Was die sporentragenden Bakterien betrifft, so scheinen sie vorläufig wirklich die Einförmigkeit zu besitzen, die als eine der wichtigsten Eigenschaften der Bakterien angegeben wird.

Die Lehre, dass die Bakterien Fungi imperfecti seien, ist wie wir gesehen haben, nicht neu, sie war aber fast vergessen, was meiner Meinung nach der bakteriologischen Forschung zum Schaden gereichte. Ist nämlich diese theoretische Anschauung richtig, hat sie, worauf ich in einer späteren Arbeit zurückkommen werde, ziemlich wichtige praktische Konsequenzen. Es wäre mir deshalb eine Freude, falls meine Arbeit etwas dazu beitragen würde dieser Lehre mehr Beachtung zu verschaffen. Nach der Literatur der allerletzten Jahre zu urteilen, scheint diese Hoffnung Aussichten zu haben, sich zu erfüllen. Diese Theorien scheinen nämlich wie in der Luft zu liegen oder mit anderen Worten es scheint, als ob die Zeit für dieselben reif wäre. In vielen Arbeiten merkt man nämlich Andeutungen nach dieser Richtung; einen besonders deutlichen Ausspruch gibt PRELL, der nach den Prinzipien der Erblichkeitslehre die Vielgestaltigkeit des Bakterium coli studiert hat. Da dieser Autor und der Verfasser auf verschiedenen Wegen zu ähnlichen Schlussätzen gekommen sind, kann ich diese Arbeit nicht besser abschliessen als durch eine Anführung seines Ausspruchs:

»Betrachten wir rückblickend nochmals das, was bei den beschriebenen Züchten von *B. coli* an verschiedenen Formen auf-



getreten ist, so sehen wir, dass von den genannten Umbildungen, die weit verbreitet in der Literatur als 'Mutationen' geführt werden, keine einzige tatsächlich eine echte Neubildung ist.

Wenn das aber der Fall ist, wenn alle diese Veränderungen innerhalb einer Art stattfinden, so gehören sie mit zu den Artcharakteren im weiten Sinne. Wir sehen uns also gezwungen, diesen Wandlungserrscheinungen grösstes Interesse zuzuwenden, da sie uns vielleicht erlauben, sicherer einzelne Arten zu unterscheiden, als das nach den bisherigen Methoden möglich war. Erforderlich ist dabei vor allem, nicht nur die Tatsache festzustellen, dass ein Bakterium in verschiedenen cyclomorphotischen und pleomorphotischen Phänotypen auftreten kann, sondern auch die Bedingungen genau zu ermitteln, unter denen der Übergang von einer zur anderen Erscheinungsform erfolgt. Und damit erheben sich Aufgaben, die an Schwierigkeit und Kompliziertheit nichts zu wünschen übrig lassen.

Ich bin mir wohl bewusst, dass ich mich in der vorstehenden Erörterung nur zu häufig auf den unsicheren Boden der Hypothese habe wagen müssen. Aber vielleicht ist die wichtigste Hypothese, zu der ich greifen zu sollen glaubte, als Arbeitshypothese zu dienen. Denn durch diese Hypothese, die an sich zwar nicht neu ist (Arthur Meyer 1911, Nyberg 1912, Conradi-Bieling 1916) aber in der vorliegenden Fassung als unabhängig betrachtet werden darf, wird die Anschauung über die Natur der Bakterien in mancher Richtung beeinflusst. Müsste doch, wenn man allein den systematischen Gesichtspunkt in den Vordergrund stellt, die Mehrzahl der uns bekannten Bakterien-Arten als Fungi imperfecti als Pilze, deren Lebenszyklus noch nicht vollständig bekannt ist, betrachtet werden. Nach ihr haben wir die Bakterien nicht als primitive, sondern als hoch spezialisierte pflanzliche Organismen anzusehen, wie das ihre sympatistische Einordnung unter den Arthromyceten neben den Basidiomyceten, Ascomyceten und Chlamydomyceten durch ARTHUR MEYER schon voraussetzt. Und unter diesem Gesichtspunkte sind dann auch die biologischen Vorgänge bei ihnen zu beurteilen.»



## KAP. VII.

## Autoreferat.

Verfasser beschreibt einen bei einem Fall von lymphoide Leukämie gefundenen zur Gruppe der Corynebakterien gehörigen Mikroorganismus. Das Bakterium kam in sehr grosser Menge und in Reinzüchtung in Lymphdrüsen vor, die während des Lebens teils vom Ellenbogen teils von der einen Leiste exzidiert worden waren. Eine Untersuchung der Literatur gab an die Hand, dass von einer Mehrzahl Forscher nahe verwandte Mikroorganismen bei vielen verschiedenen Krankheiten, besonders aber bei solchen mit einer allgemeinen Lymphdrüsenanschwellung verbundenen, nachgewiesen worden waren. Verfasser stellt Tierversuche und serologische Versuche an und erörtert die etwaige ätiologische Bedeutung dieser Mikroorganismen. Tierversuche, so weit sie jetzt gediehen sind, zeigen keine positive Resultate. Agglutinationsversuch mit dem Serum des Patienten und dem reingezüchteten Mikroorganismus zeigte stark positiven Ausschlag; Complementablenkungsversuch nach BORDET-GENGOU gab dagegen ein fragliches Resultat. Alle Versuche mit Serum von anderen mit derselben Krankheit behafteten Patienten fielen negativ aus. Verfasser verwirft den Gedanken, dass der gefundene Mikroorganismus für die lymphoide Leukämie ätiologische Bedeutung haben könne. Leicht nachweisbar wie er ist, wäre er dann schon längst gefunden. Auch hält Verfasser es für unglaublich, dass er in diesem speziellen Falle solche Bedeutung hätte; es scheint nämlich kaum denkbar, dass eine so scharf abgegrenzte Krankheit von verschiedenen Mikroorganismen erzeugt werden könne. Aber man kann darum nicht den Diphtheroiden jede pathologische Bedeutung absprechen. Sicherlich können sie, wie es FORSSNER, BUNTING u. a. annehmen, krankhafte Prozesse erzeugen und auch vielleicht die Entstehung genereller Lymphdrüsenanschwellungen und Granulationsgewebbildungen veranlassen. Einige Tierversuche deuten darauf hin. Verfasser hebt in diesem Zusammenhange hervor wie wenig diese Diphtheroiden und ihre Verwandtschaftsverhältnisse unter einander und zu anderen Mikroorganismen innerhalb der Gruppe Actinomycetes bekannt sind. »There are diphtheroids and diphtheroids.» (BUNTING.)

Im folgenden Kapitel beschreibt Verfasser den durch wiederholte Plattenverfahren und BURRIS Tuschmethode reingezüchteten Mikroorganismus. Der Wuchs war an gewöhnlichen Substraten, besonders an Glyzerinkartoffel und Eiagar, gut. An gewöhnlichem Agar bildeten sich tropfenähnliche ihrer Konsistenz nach feste Kolonien. Bouillonkulturen zeigten ein lockeres Häutchen an der Oberfläche mit Trübung der Flüssigkeit und einem schleimigen Bodensatz. Der Mikroorganismus war obligater Aërob und für Eintrocknen sehr empfindlich. Seine Morphologie war an verschiedenen Substraten und bei verschiedenen Altern der Kulturen äusserst wechselnd. Man konnte Kokkenformen, Kokkobazillen, Bazillen, Diplococcen, Diplobazillen, Streptobazillen, fuso-bazilläre Formen, zugespitzte oder abgerundete, verzweigte oder unverzweigte Fäden verschiedener Länge mit oder ohne kolbenförmige Anschwellungen in den Enden, Vibrionen, Spirill- und Spirochäteformen u. a. m. beobachten; diese verschiedenen Formen waren alle Gramnegativ und nicht säurefest; nur in Ursprungskulturen zeigte der Mikroorganismus eine deutliche Gramfestigkeit. Ob einige der Formen beweglich oder nicht seien, konnte nicht mit Sicherheit entschieden werden. Vieles deutete darauf hin, dass der Mikroorganismus in seinen jüngeren coccobazillären Formen wirklich beweglich ist.

Allem Urteil nach, pflanzt sich der Mikroorganismus durch Abschnürung und Knospung auf ähnliche Weise fort wie es bei den Myxomyceten und vielen Eumyceten, beispielsweise bei den Hefepilzen, der Fall ist. Teilung durch Membrane wie bei den Bakterien konnte nicht beobachtet werden. Dagegen scheint es Verfasser glaublich, dass eine Fortpflanzung mittelst Fragmentationsspor en derjenigen ähnlich wie man für *Actinomyces* behauptet, vorkommt.

Nach Diskussion der strukturellen Verhältnisse des Mikroorganismus geht Verfasser zur Frage der sogenannten Pleomorphie der Bakterien über und betont, dass die Vielgestaltigkeit der Bakterien grösser ist als man anzunehmen geneigt ist. Der Verfasser wendet sich ferner gegen die allgemeine Auffassung, dass ein gewisses Bakterium eine gewisse immer gleichartige Form habe und alle Abweichungen als abnorme Formen, Involutionsformen, Degenerationsformen u.s.w. zu erklären seien. Dadurch war es oft von einem Zufall abhängig zu welcher Gruppe ein Bakterium gerechnet worden ist. Die beim Züchten des

Bakteriums an gewöhnlichen Substraten vorherrschende Form ist als die normale betrachtet worden und hat den Platz des Bakteriums in dem System bestimmt. Infolge vorhergehender Studien über den Diphtheriebazillus und infolge der Eigentümlichkeiten, die der hier beschriebene Mikroorganismus zeigt, kommt indessen Verfasser zu dem Schlusssatze, dass die Erklärung der Vielgestaltigkeit der Bakterien aller Wahrscheinlichkeit nach darin liegt, dass die Bakterien Hyphomyceten sind, die sowohl Sprossmycel, als auch wirkliches Hyphenmycel bilden. Dadurch können sie unter den verschiedensten Formen auftreten, die eine ebenso normal wie die andere. LEHMANN und NEUMANN'S Gruppe Actinomycetes, die Infolge der Verzweigung der Arten von diesen Autoren zu den Hyphomyceten hingeführt wird, sollte sich aber prinzipiell nicht von den übrigen Bakterien unterscheiden. In einem folgenden Kapitel sucht Verfasser seiner Auffassung weitere Stütze zu geben. Er durchmustert eine Anzahl Bakterien verschiedener Gruppen, Coccaceen, Bacteriaceen, Spirillaceen, und sucht mit Hilfe der in der Literatur zugänglichen Angaben nachzuweisen, dass fast alle eine ähnliche Vielgestaltigkeit und ähnliche morphologische Eigentümlichkeiten Zeigen, wie der hier beschriebene Mikroorganismus. Nur bei den sporenführenden Bacteriaceen war keine solche wechselnde Morphologie vorhanden.

Hierbei geht Verfasser auf die Frage über die bei sowohl Menschen, als Tieren gewöhnlichen, sog. fuso-spirillären Infektionen, ein. Diese Infektionen sind verschiedenartig aufgefasst worden; teils meinte man, dass die fusiformen Bazillen und Spirillen oder Spirochäten verschiedene Entwicklungsstufen desselben Mikroorganismus seien, teils dass sie verschiedene Arten seien, ja, einige sind so weit gegangen, dass sie drei Mikroorganismen annehmen. Die spiralgewundenen Formen werden bei diesen Infektionen abwechselnd Spirillen und Spirochäten genannt, weil der Begriff Spirochäten nicht genau fixiert ist und heterogene Sachen umfasst. Verfasser kommt zu der Auffassung, dass bei den sog. fuso-spirillären Infektionen die fusiformen Bazillen und Spirillen oder Spirochäten aller Wahrscheinlichkeit nach verschiedene Entwicklungsstufen desselben Mikroorganismus sind. Er hat nämlich von Einzelkulturen von Kokken- oder Stäbchenformen unzweideutige Spirochäten- oder Spirillenformen erhalten, die jedoch keine Beweglichkeit hatten. Ähnliche Formen wurden an geeigneten

Substraten in »Reinkultur« erhalten. Diese »Reinkulturen« zeigen grosse Ähnlichkeit mit den Reinkulturen MÜHLENS von *Spirochäte dentium*, die bemerkenswerter Weise auch runde Formen und lange Fäden ohne Spirochätenform enthielten. Verfasser betrachtet indessen die Frage als offen, bis ähnliche Beobachtungen betreffs beweglicher Formen gemacht worden sind. Für sicher hält indessen Verfasser, dass viele von den in der Literatur beschriebenen fuso-spirillären Infektionen nicht anders sind als Infektionen mit Mikroorganismen, die dem hier beschriebenen *Corynebakterium* ähneln. Hierfür spricht teils der Umstand, dass die »Spirillen« und »Spirochäten« unbeweglich gewesen sind, teils die Beschreibungen und Mikrophotographien. Auffallend ist übrigens, wie wenig die Frage betreffs der Beweglichkeit von denen, die mit Reinzucht von Spirillen und Spirochäten gearbeitet haben, berührt ist, und wie oft angegeben wird, dass diese beim Züchten ihre Beweglichkeit verloren haben oder wenig beweglich geworden sind. Verfasser führt in diesem Zusammenhange an, dass A. MEYER die Meinung hegt, dass Beweglichkeit oder Unbeweglichkeit bei einem Mikroorganismus keine grössere, systematische Bedeutung hat. Was die Bakterien betrifft, wissen wir ja übrigens, dass dieselbe Art in sowohl beweglichen, als unbeweglichen Formen auftreten kann.

Verfasser geht auf die Frage über die Spirochäten im Allgemeinen nicht ein, sondern beschränkt sich nur auf die mit den fusiformen Bazillen zusammen vorkommenden und als Spirochäten beschriebenen Mikroorganismen.

Im letzten Kapitel gibt Verfasser eine kurze Übersicht über die Frage von der Natur der Bakterien. Die Stellung der Bakterien im System ist ja noch sehr umstritten. Man nennt sie Spaltpilze ohne damit etwas über ihre Verwandtschaftsverhältnisse zu sagen. Bisher ist versucht worden die Bakterien den Cyanophyceen oder den Protozoen oder den Florideenpilzen anzuschliessen. A. MEYER schliesst sich der letzteren Auffassung an und ist der Meinung, dass die Bakterien den Ascomyceten am nächsten stehen. Dagegen hält er es wie MIGULA für ausgeschlossen, dass sie als *Fungi imperfecti* aufgefasst werden könnten.

Wie es scheint, ist eine Anzahl älterer und jüngerer Forscher der Meinung gewesen, dass die Bakterien zu den echten Pilzen in einem ziemlich nahen Verwandtschaftsverhältnis ste-



hen. Diese Lehre hat indessen sehr geringen Anschluss gehabt. Die bakteriologische Literatur der späteren Jahre scheint indessen an die Hand zu geben, dass eine Änderung in dieser Hinsicht bald eintreten wird. Selbst ist Verfasser, wie schon oben erwähnt wurde, nicht nur davon überzeugt, dass die Bakterien den wirklichen Pilzen nahe verwandt sind, sondern dass sie zu den Fungi imperfecti, näher bestimmt den Hyphomyceen gehören. Wenigstens gilt dies für alle unbeweglichen und nicht sporenführenden Bakterien.

In diesem Zusammenhange kann es von Interesse sein zu wissen, dass LINNÉ der Meinung war, dass einige Krankheiten von Schimmel und Pilzen erzeugt seien und die Erklärung dafür darin suchte, dass die endemischen Krankheiten im Herbst, der Zeit der Pilze, am gewöhnlichsten sind. Ein ähnlicher Gedanke liegt, wie es scheint, dem Suchen ALMQUISTS nach etwaigen saprophytischen Existenzformen der pathogenen Bakterien zu Grunde. Auf HANSENS wichtige Entdeckung des Kreislaufs der Hefen, die die reifen, süssen, saftigen Früchte im Herbst als Hauptbrutstätte haben und sich im Winter in der Erde aufhalten, habe ich schon in einer vorhergehenden Arbeit hingewiesen.

---



# Inhalt.

	Seite.
Kap. I. Einleitung mit Beschreibung eines Falles von lymphoider Leukämie . . . . .	209
Kap. II. Über die eventuelle pathogene Bedeutung eines von dem beschriebenen Falle reingezüchteten Mikroorganismus . . . . .	212
Kap. III. Beschreibung des gezüchteten Mikroorganismus . . . . .	219
A. Kulturelle Verhältnisse . . . . .	219
B. Morphologie . . . . .	223
Kap. IV. Diskussion über die Bedeutung der gefundenen Formen . . . . .	235
A. Fortpflanzung des Mikroorganismus . . . . .	236
B. Über die strukturellen Verhältnisse des Mikroorganismus . . . . .	243
C. Über die sogenannte Pleomorphie der Bakterien . . . . .	246
Kap. V. Vergleich zwischen dem hier beschriebenen Mikroorganismus und den gewöhnlichen pathogenen und nicht pathogenen Bakterien . . . . .	254
I. Coccaceen . . . . .	254
II. Bacteriaceen . . . . .	255
A. Unbewegliche Bacteriaceen ohne Sporen . . . . .	256
B. Bewegliche Bacteriaceen ohne Sporen . . . . .	260
C. Unbewegliche Bacteriaceen mit Sporen . . . . .	263
D. Bewegliche Bacteriaceen mit Sporen . . . . .	264
III. Spirillaceen . . . . .	264
A. Starre Spirillaceen ohne Bewegungsorgane . . . . .	265
B. Starre Spirillaceen mit Bewegungsorganen . . . . .	271
C. Spirochäten . . . . .	275
Kap. VI. Über die Natur der Bakterien . . . . .	279
Kap. VII. Autoreferat . . . . .	290

### Literaturverzeichnis.

- ALMQUIST, E.: Studien über das Verhalten einiger pathogenen Mikroorganismen bei niedrigen Temperatur. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 48, Heft. 2, p. 175. 1908.
- Wuchsformen, Fruktifikation und Variation der Typhusbakterien. (Hier Verzeichnis über vorhergehene Arbeiten aus ALMQUISTS Laboratorium über die Typhusbakterien.) Zeitschrift f. Hyg., Bd. 83. 1917.
- und KORAEN, G.: Studien über Biologie und Wuchsformen der Diphtheriebakterien. Ebenda, Bd. 85. 1918.
- BABES: Über isoliert färbbare Anteile der Bakterien. Ebenda, Bd. 5. 1889.
- Beobachtungen über die metachromatischen Körperchen, Sporenbildungen, Verzweigung, Kolben- und Kapselbildung, pathogener Bakterien. Ebenda, Bd. 20. 1895.
- BAJARDI, A.: Die Streptothrix lingualis (Syn. Vibro, Spirosoma linguale) im Munde der Gesunden und Diphtherischen. Centralbl. f. Bakt. Abt., I, Orig., Bd. XXXV, p. 129.
- BELLON, R. E.: Study of Diphteroid group of Organisms with special Reference to its Relation to Streptococci. Jour. of Bact. 1917, Nr 4, 447.
- BERGSTRAND, H.: Ett fall av sannolikt kongenitala bronchiectasier med tuberkelbacillknande syrefasta stavar i sputum och kolonier av Bacillus fusiformis i de utvidgade luftrörsförgreningarna. Hygiea 1918, Bd. 80.
- Über den KLEBS-LÖFFLER'schen Bazillus. Acta Oto-Laryngologica, Vol. I, Stockholm 1918.
- BENECKE, W.: Bau und Leben der Bakterien. Leipzig und Berlin 1912.
- BETTENCOURT, N.: Corynébactérie isolé en culture pure d'un ganglion lymphatique dans un cas de leucémi lymphoide. C. r. Soc. Biologi, T. LXXVIII, 1915, 189.
- BILLINGS and ROSENOW, E. C.: Jour. Am. Med. Assn. 1913, LXI 2122.
- BLOOMFIELD, ARTHUR L.: The bacterial flora of lymphatic glands. The Archives Int. Med. 1915, XVI, 197.
- BONHOFF: Untersuchungen über Vibrionen und Spirillen. Hygienische Rundschau 1896, p. 351.

- BREFELD, O.: Untersuchungen aus dem Gesamtgebiete der Mykologie.
- BUNTING, C. H.: Diphtheroid Infections. J. HOPK. H. Bull. 1915, May, 179.
- and YATES, J. L.: Bacteriological results in chronic leukaemia and pseudoleukaemia. JOHN HOPKINS Hospital Bulletin 1915, Nov., 376.
- Jour. Am. Med. Assn. 1913, LXI, 1803.
- Jour. Am. Med. Assn. 1914, LXII, 516.
- Cultural Results in HODGKINS Disease. The Archives Int. Med. 1913, XII, 236.
- BÜTSCHLI, O.: Bemerkungen über Cyanophyceen und Bacteriaceen. Arch. f. Protistenkunde, Bd. I, 1902.
- CACACE.: Sulle variazioni morfologiche dell bacillo della peste. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1904.
- CARPANO, M.: Die fuso-Spirilläre Symbiose. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 74, 1914, p. 225.
- DIEUDONNÉ, A. und OTTO, R.: Pest in KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. 4, 1912.
- DÖFLEIN, F.: Lehrbuch der Protozoenkunde, Jena 1909.
- DUDTSCHENKO: Über die Bedingungen, welche Polfärbung, Polymorphismus und eine eigentümliche Art von Involutionsformen bei den pestähnlichen Bacillen hervorrufen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 75, Heft. I, 1914.
- ELLIS, DAVID: Untersuchungen über Sarcina, Streptococcus und Spirillen.
- ENGLER, A. und PRANTL, K.: Die natürlichen Pflanzenfamilien.
- ERNST: Über Kern- und Sporenbildung bei Bakterien, Zeitschrift f. Hygiene, Bd. 5, 1889.
- FISCHER, A.: Vorlesungen über Bakterien, Jena 1897.
- FORSSNER, G.: Pleomorfa baciller i blod, lymfkörtlar och ledexudat. Nord. Med. Ark. 1915, Afd. II, Häfte II, Nr 12.
- FOX, H.: J. Med. Research., Boston 1915, XXXII, 325—330 and 309—323.
- FRAENKEL, E. und MUCH, H.: Bemerkungen zur Aetiologi der HODKIN'schen Krankheit und der Leukaemia lymphatica. Münch. Med. Wochenschr. 1910, No. 13, 685.
- Über die HODKIN'sche Krankheit (Lymphomatosis granulomatosa) insbesondere deren Ätiologie. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 67, 1910, 159.
- GINS, H. A.: Bacillus fusiformis in KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. V, 1913.
- GOUGEROT, H.: Die Sporotrichosen in KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. V, 1913.
- GRIMME, A.: Die wichtigsten Methoden der Bakterienfärbung in ihrer Wirkung auf die Membran, den Protoplasten und die Einschlüsse der Bakterienzelle. Diss., Marburg 1902.
- HARRIS, W. H. and WADE, H. W.: The wide-spread distribution of diphtheroids and their occurrence in various lesions of human tissues. Jour. Exp. Med. 1915, XXI, 493.

- HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. Jena 1907, 1911.
- HEIM, L.: Lehrbuch der Bakteriologie. Stuttgart 1906.
- HIRSCHFELD, H.: Über den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Ätiologie der Lymphogranulomatose. Fol. Haematol., Bd. XV, 1913, 183.
- Ein Fall von akuter Leukämie mit zahlreichen Tuberkelbacillen. Zugleich ein Beitrag zur Frage »Trauma und Leukämie«. Berlin Klin. Woch. 1912.
- INADO, IDO, HOKI, KANEKO and ITO: WEIL'S Disease. (Spirochaetosis Icterohaemorrhagica.) Journ. of Experimental Med. Vol. 23, 1916.
- KEDROWSKY: Experimentelle Untersuchungen über Lepraempfänge bei Tieren. Zeitschr. f. Hygiene 1910, LXVI, 1.
- KOREAN, G.: Studier öfver mikrokokkernas omdaning i torkande kultur. Hygienisk tidskrift, Bd. 9, H. 4, 1916.
- KRZYSZTAŁOWICZ und SIEDLECKI: Verhalten der Spirochäte pallida in Syphilitischen Efflorescenzen und die experimentelle Syphilis. Monatschr. f. prakt. Dermat., Bd. 46, 1908.
- KUSUNOKI, M.: Zur Ätiologie der Lymphomatosis granulomatosa. VIRCH. Arch., Bd. 215, 1914.
- KUTSCHER, K. H.: Abdominalthypus. KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. III, 1913.
- LACHNER-SANDOVAL, V.: Über Strahlenpilze. Diss., Bonn 1898.
- LEHMANN, K. B. und NEUMANN, R. O.: Atlas und Grundriss der Bakteriologie, München 1912.
- LICHTENSTEIN, A.: Om den nuvarande uppfattningen av lymphogranulomatosis. (STERNBERG'S sjukdom.) Allm. Svenska Läkaretidningen 1916.
- Pseudoleukaemi och tuberkulos. Ett bidrag till kännedomen om STERNBERG'S »eigenartige Tuberkulose des lymphatischen Apparates». Hygiea 1910.
- LOTSY, J. P.: Vorträge über Botanische Stammesgeschichte. Jena 1907.
- MAASSEN: Die teratologischen Wuchsformen (Involutionsformen) der Bakterien und ihre Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 21, 1904.
- MEYER, A.: Die Zelle der Bakterien. Jena 1912. (Sehr wertvolle Literaturverzeichnis.)
- MEYER, O. und MEYER, K.: Zur Ätiologie des malignen Granuloms. Berl. Kl. Woch. 1912, 1463.
- MIGULA, W.: System der Bakterien. Jena 1897, 1900.
- Allgemeine Morphologie, Entwicklungsgeschichte, Anatomie und Systematik der Schizomyceten. Handb. d. techn. Mykol. O. LAFAR. Bd. I, Jena 1907.
- MOORE, J. J.: Immunologic studies on HODGKINS Disease. Jour. Inf. Diseases 1916, June, XVIII.
- MÜHLENS, P.: Rückfallfieber-Spirochäten. KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. VII, 1913.

- MÜHLENS, P.; Andere zum Teil als pathogenen geltende Spirochäten. KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. VII, 1913.
- und HARTMANN, M.: Über *Bacillus fusiformis* und *Spirochaeta dentium*. Zeitschrift f. Hyg., Bd. 55, 1906, p. 81.
- NAGANO, J.: Über eine neue *Sarcina*, die im Eiter gonokokken-ähnliche Degenerationsformen zeigt. Centralbl. f. Bakt., Abt. I. Bd. 32, 1902.
- NAKANISHI: Über den Bau der Bakterien. Ebenda, Bd. 30, 1901.
- NEGRI, DE E. und MIEREMET, C. W. G.: Zur Aetiologie des malignen Granuloms. Ebenda, Abt. I, Orig., Bd. 68, H. 3/4, 1913.
- NOGUCHI: Morphological and pathogenic variations in *trepon. pall.* Jour. of experim. Med., Vol. 15, 1912.
- Reinzüchtung der Spirochäten d. europäischen, d. amerikanischen und d. afrikan. Rückfallfiebers. Münch. med. Wochenschrifte, 1912.
- NYBERG, CARL: Über die Kolonien der lophotrichen Stäbchenbakterien. Akademische Abhandlung, Helsingfors 1912.
- OLTMANN, F.: Morphologie und Biologie der Algen. Jena 1905.
- PLAUT, H. C.: Die Hyphenpilze oder Eumyceten. KOLLE-WASSERMANN, Bd. V, 1913.
- PROWAZEK: Vergleichende Spirochätenuntersuchungen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1907.
- PRELL, H.: Die Vielgestaltigkeit des *Bakterium coli*. Centralbl. f. Bakt. Bd. 79, H. 6, 1917, p. 324.
- REENSTIERNA, J.: Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepraerregers und die Übertragung der Lepra auf Affen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1913, CXVI, p. 480.
- REICHENBACH, J.: Über Verzweigung bei Spirillen. Centralbl. f. Bakt., Abt. I. Bd. 29, 1901.
- RHEA, J. and FALCONER, E. H.: A report of the bacteriological examination of enlarged lymphnodes removed from a patient with HODGKINS disease. The Archives Int. Med. 1915, XV, 438.
- ROSENOW, E. C.: Jour. Am. Med. Assn. 1914, LXIII, 903.
- SCHAUMANN, J.: Recherches sur le lupus pernio et ses relations avec les sarcoides cutanées et sous-cutanées. Nord. Med. Ark. 1917, Avd. II, n:r 17.
- SCHELLER, R.: Die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien. KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. V, 1913.
- SILBERSCHMIDT, W.: Über den Befund von spießförmigen Bacillen. (Bac. fusiforme Vincent) und von Spirillen in einem Oberschenkelabscess bei Menschen. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd., 30, 1901.
- SIMON, CHARLES E. and JUDD, CHARLES C. W.: Acute lymphatic leucemia on the occurrence of the *Corynebacterium lymphomatosus granulomatosae*. Jour. Am. Med. Assn. 1915, 1632.
- SIMONINI, A.: Über die Einwirkung seltener Erden auf Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, 1914, p. 343.
- SOBERNHAIM, G. und LOEWENTHAL, H.: Spirochätenkrankheiten. KOLLE-WASSERMANN'S Handb., Bd. VII, 1913.



- SOBERNHEIM, G.: Syphlisspirochäte. KOLLE-WASSERMANN'S Handb. VII, 1913.
- STEELE, A. E.: *Corynebacterium Hodgkini* in lymphatic leukemia and HODGKINS disease. Boston Med. and Surg. Jour. 1914, CLXX, 124.
- TROILI-PETERSSON, G.: Zur Kenntnis der Schleimbildenden Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Abt. II, Bd. 38, 1913.
- TUNNICLIFF, R.: The identity of Fusiform Bacilli and Spirilla. The Journal of Infect. Diseases, Bd. 3, 1906.
- WALLGREN, A. och HELLMAN, T.: Bidrag till lymphogranulomatösens klinik, anatomi och ätiologi. Svenska Läkaresällsk. Handl. 1917, Bd. 43, Häfte 3, p. 1915.
- VERPLOEGH, H., KEHRER, J. K. W. und v. HOOGENHUYZE, C. J. C.: Bakteriologische Befunde bei Lymphogranulomatosis. Münch. Med. Woch. 1914, 1158.
- VESZPRÉMI: Züchtungs- und Tierversuche mit *Bacillus fusiformis*, *Spirochaete gracilis* und *Cladothrix putridogenes*. Centralbl. f. Bakt., Bd. 44, 45, 1907—1908.
- WOLLSTEIN, M.: An immunological Study of *Bazillus Influenzae*. Journal of Exsperm. Med., Bd. 22, 1914, p. 445.
- ZETTNOW: Über den Bau der grossen Spirillen. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 24, 1897, p. 72.
- ZOPF: Die Spaltpilze. Breslau 1883.
-

## Erklärung der Abbildungen.

(Zeichnung Verf. Photo. Verf.)

Sämtliche Mikrophotographien sind von luftgetrockneten, in Hitze fixierten Präparaten oder von luftgetrockneten Tuschpräparaten aufgenommen.

### Taf. I.

- Fig. 1—5. Agarkultur 1-tägig; hängender Kondenzwassertropfen.
- Fig. 7—13. Eiagarkultur 1-tägig; hängender Kondenzwassertropfen.
- Fig. 14—17. Bouillonkultur 3-tägig; hängender Tropfen.
- Fig. 18—33. Bouillonkultur 8-tägig; Methylenblau.
- Fig. 34—36. Agarkultur 3-tägig; Methylenblau.
- Fig. 37—38. Bouillonkultur 8-tägig; Methylenblau.
- Fig. 39—42. Bouillonkultur 3-tägig; hängender Tropfen.

### Taf. II.

- Fig. 1—2. Bouillonkultur 3-tägig; hängender Tropfen.
- Fig. 3—8. Bouillonkultur 8-tägig; hängender Tropfen.
- Fig. 9—11. Glycerinkartoffelkultur 3-tägig; hängender Tropfen.
- Fig. 12—13. Bouillonkultur 8-tägig; Methylenblau.

### Taf. III.

- Fig. 1. Ursprüngliche Agarkultur 10-tägig; Gramfärbung. Vergrößerung: Zeiss. Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 25 cm.
- Fig. 2. Photographie eines der Originalröhrchen, das mit zermalener Drüsenmasse der Cubitaldrüse besäht wurde. Die Kultur ist 8-tägig. Man beachte die Zahlreichkeit der Kolonien.
- Fig. 3. Bouillonkultur 8-tägig; Fuchsin. Vergrößerung: Zeiss. Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 25 cm.
- Fig. 4. Bouillonkultur 8-tägig; Methylenblaufärbung. Vergrößerung Zeiss. Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 25 cm.
- Fig. 5. Bouillonkultur 8-tägig; Fuchsin. Vergrößerung: Zeiss. Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 25 cm.
- Fig. 6. Glycerinkartoffelkultur 3-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss. Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 160 mm. Balgenlänge 27 cm.
- Fig. 7. Bouillonkultur 3-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung Zeiss. Obj. homog. Im. 4 mm. n. A. Comp. Oc. 12. Tubus 190 mm. Balgenlänge 40 cm.
- Fig. 8. Bouillonkultur 3-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss. Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 27 cm.

- Fig. 9. Bouillonkultur 3-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 3. Tubus 190 mm. Balgenlänge 40 cm.
- Fig. 10. Bouillonkultur 8-tägig; Methylenblau. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 25 cm.
- Fig. 11. Bouillonkultur 8-tägig; Fuchsin. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 25 cm.
- Fig. 12. Bouillonkultur 1-tägig; Fuchsinpräparat. Vergrößerung: Zeiss. Obj. homog. Im 2 mm. n. A. Comp. Oc. 12. Tubus 190 mm. Balgenlänge 40 cm.

## Taf. IV.

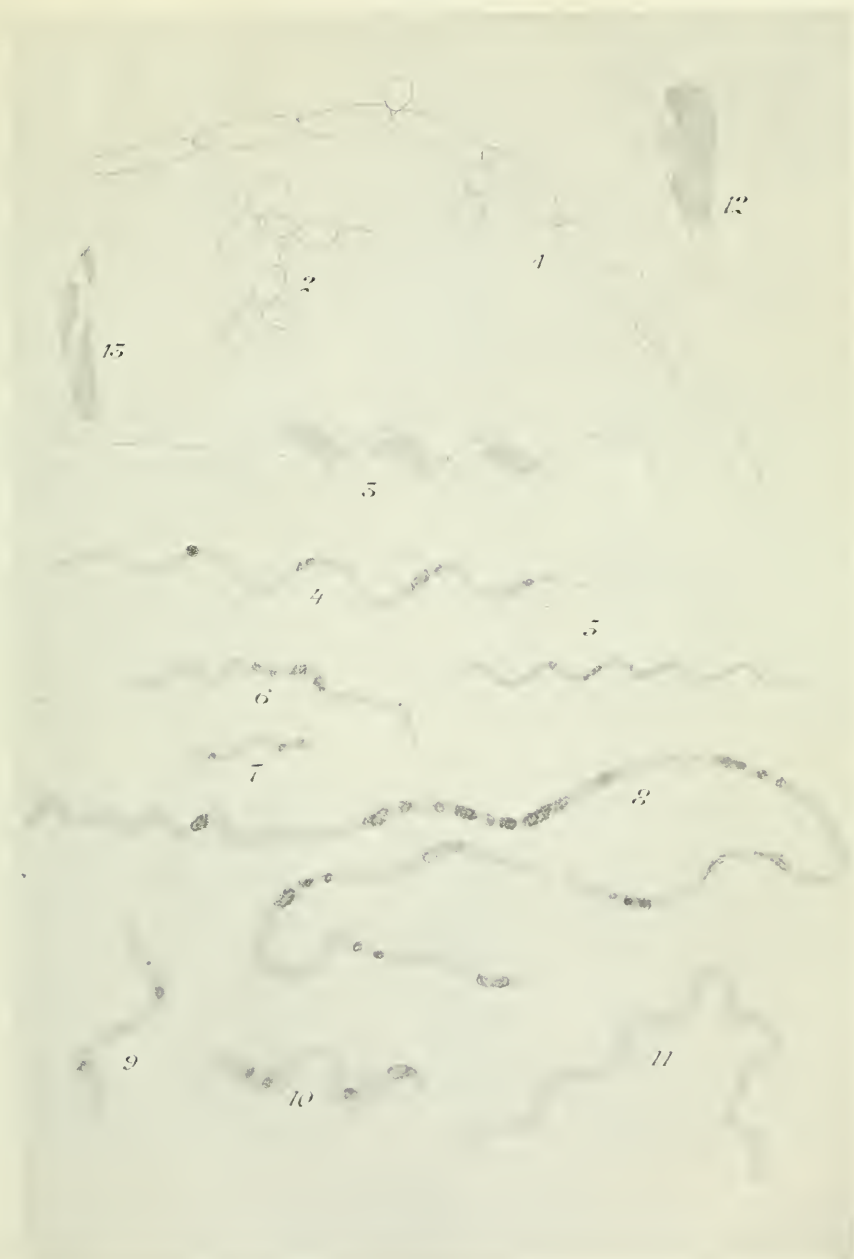
- Fig. 1. Bouillonkultur, 8-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 160 mm. Balgenlänge 30 cm.
- Fig. 2. Bouillonkultur, 3-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 12. Tubus 190 mm. Balgenlänge 40 cm.
- Fig. 3. Milchkultur, 3-tägig; Methylenblau. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 30 cm.
- Fig. 4. Eiagarkultur, 1-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 12. Tubus 160. Balgenlänge 34 cm.
- Fig. 5. Agarkultur, 1-tägig; Fuchsinfärbung. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 27 cm.
- Fig. 6. Glycerinkartoffelkultur, 3-tägig; Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 160 mm. Balgenlänge 27 cm.
- Fig. 7. Bouillonkultur. 8-tägig. Tuschpräparat. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 190 mm. Balgenlänge 40 cm.
- Fig. 8. Bouillonkultur, 5-tägig; Krystallviolett. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 30 cm.
- Fig. 9. Glycerinkartoffelkultur, 8-tägig; Fuchsinfärbung. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2 mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 160 mm. Balgenlänge 30 cm.
- Fig. 10. Agarkultur, 1-tägig; Methylenblau. Vergrößerung: Zeiss Obj. homog. Im. 2. mm. n. A. Comp. Oc. 6. Tubus 150 mm. Balgenlänge 27 cm.



Tafel I.

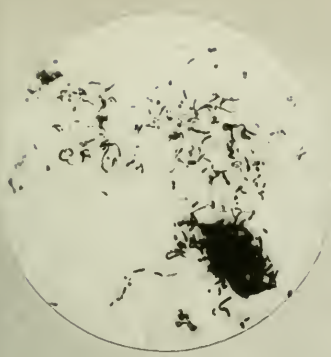






Tafel II.

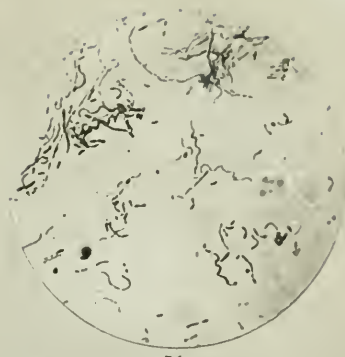




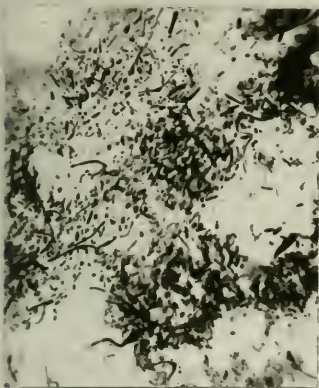
1.



2.



3.



4.



5.



6.



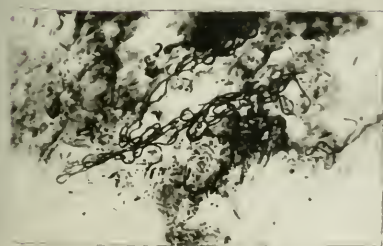
7.



8.



9.



10.



11.



12.

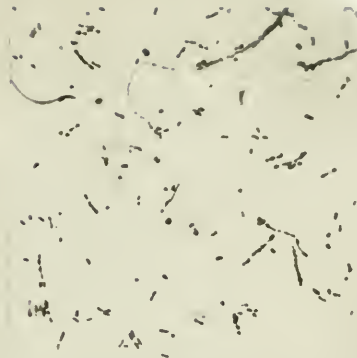




1.



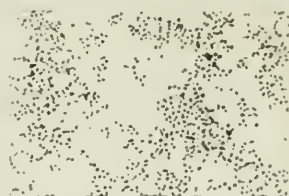
2.



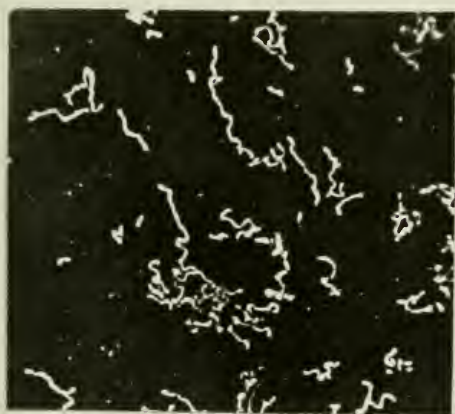
3.



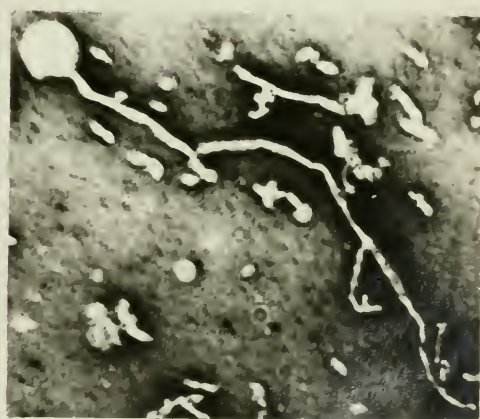
4.



5.



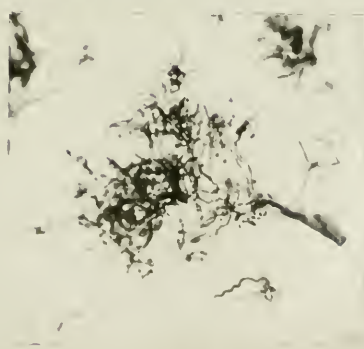
6.



7.



8.



9.



10.





# Quelle valeur doit-on attribuer au syndrome de Froin au cours d'une méningite cérébro-spinale épidémique?

Par

ARVID WALLGREN.

---

Le 13 mars cette année un garçon de cinq ans entra dans l'hôpital épidémique d'Upsal présentant une méningite cérébro-spinale. Une semaine auparavant la maladie avait débuté avec des symptômes néphritiques; œdèmes à la face, surtout aux paupières, et hématurie. Quelques jours plus tard le malade avait un mal de tête pénible et des vomissements. Son état devint de plus en plus mauvais, la fièvre oscillait entre 38° et 39,7 C. et, malgré la sérothérapie intra-rachidienne régulière, quinze jours après son arrivée, la mort survint.

Le liquide céphalo-rachidien obtenu par des ponctions lombaires répétées présenta ces caractères intéressants.

Le liquide céphalo-rachidien, au commencement présentant l'aspect ordinaire à la méningite épidémique, devint peu à peu plus clair, enfin tout à fait clair, ne contenant que des cellules isolées, il fut de plus en plus épais, enfin coagulant spontanément, il devint graduellement plus jaune, en même temps que la tension lombaire descendait jusqu'à des valeurs sous-normales; en un mot, le liquide ensuite présentait la complexité de symptômes, connue sous le nom; le syndrome de FROIN.

La qualité peut-être la plus frappante du syndrome, la coloration jaune, la xanthochromie, fut décrite probablement la première fois par M. BARD en 1901. A la ponction de quelques

<i>Ponction lombaire.</i>	<i>Tension.</i>	<i>Le liquide céphalo-rachidien.</i>	<i>L'état du ma- lade.</i>
I. $13/3$	Au dessus de 340	Trouble. Des leucocytes et des méningocoques.	Assez mauvais.
II. $14/3$	»	Plus trouble.	»
III. $15/3$	»	Plus trouble et plus épais.	Pire.
IV. $16/3$	$>^s$	»	Invariable.
V. $17/3$	300	Invariable.	»
VI. $18/3$	»	Moins trouble. Moins riche en cellules.	»
VII. $20/3$	200	Jaunâtre. Plus clair. Moins riche en cellules et en bac- téries.	Mauvais.
VIII. $22/3$	150	Presque tout à fait clair. Très jaune, coagulant spontanément.	»
IX. $24/3$	90	Tout à fait clair. Jaune. Coa- gulant spontanément. Des cellules mono-et polynuclé- aires isolées. Pas de ménin- gocoques.	Très mauvais.

cas de méningite et de paralésie il estrait un liquide cérébro-spinal très jaunâtre, lequel changement il attribuait à une hémorragie intra-rachidienne. Ce ne fût cependant qu'avec M. FROIN (1903) que la xanthochromie et les autres phénomènes qui y ont rapport furent soumis à une étude plus approfondie. Chez quatre malades, souffrants de maladies de la moelle épinière M. FROIN trouva un liquide cérébro-spinal fortement jaunâtre, riche en albumine, coagulant en masse, et contenant un grand nombre de cellules mononucléaires. Après les communications de M. FROIN cette complexité de symptômes a été l'objet d'un intérêt général parmi les neurologues. Entre les auteurs qui se sont occupés de cette question il faut citer en France BABINSKI (1903), CHAUFFARD (1903), CESTAN et RAVAUT (1904), DERRIEN, MESTREZAT et ROGER (1909), BLANCHETIÈRE et LEJONNE (1909) et AUBRY (1909), en Allemagne RINDELEISCH (1904), QUINCKE (1905), KLIENEBERGER (1910), RÖPKE (1911), WICHERN (1911), REICH (1918), REICHMANN (1912), SCHNITZLER (1912), RAVEN (1912, 1913) et NONNE (1913), en Angleterre-Amérique GREENFIELD (1912), BROOMER (1916), SPRUNT et WALKER (1917), ELSBERG et ROCHFORD (1917) et AYER (1919). En Scandinavie le syndrome ne paraît avoir été suffisamment ob-

servé que pendant ces dernières années, bien que BISGAARD en Danemark y attire l'attention en 1913 dans sa thèse sur »ægghvidestofferne i cerebrospinalvæsken» ANTONI (1917) dit dans une publication en passant quelques mots sur l'importance de la xantochromie, et en Norvège LEEGAARD (1918) a fait une publication sur le syndrome.

Les espérances qu'on plaça d'abord dans le syndrome, au point de vue du diagnostic, comme indice pathognomique d'une certaine maladie de la moelle épinière furent bientôt trompées, quand le syndrome fut peu à peu constaté chez les maladies nerveuses de différentes espèces (des méningites, des myelites, des spondylites, des fractures de la colonne vertébrale, des tumeurs vertébrales et surtout des tumeurs intéressant la moelle épinière et ses membranes). Le syndrome n'indiquait pas non plus avec certitude une maladie de la moelle épinière puisqu'on le retrouvait aussi en entier ou en partie dans certaines tumeurs du cerveau. Par conséquent les opinions étaient assez partagées quant à sa physiologie pathologique et sa valeur.

M. BARD déjà avait trouvé à la xantochromie un rapport avec l'hémoglobine; il trouva qu'un liquide, au commencement sanguinolent, fut à une ponction après une semaine fortement coloré en jaune, exempt de sang, et après une semaine encore, il avait l'air tout à fait normal. MM. CHAUFFARD et FROIN, FROIN, TUFFIER, REICH, QUINCKE, GREENFIELD, LEEGAARD et d'autres ont aussi pu constater le passage graduel du liquide céphalo-rachidien d'une couleur sanguinolente à une couleur jaune, qui s'est modifié, enfin en une couleur normale, dans des cas d'hémorragies cérébrales, de fractures crâniennes, d'hémorragies accidentelles causées par une ponction lombaire, etc. et aussi aux expériences *in vitro*. Il devrait donc paraître assez évident que la coloration jaune est réellement de nature hémorragique d'autant plus que par exemple M. REICH a trouvé des cristaux d'hématine et que M. FROIN a constaté du fer, dans un tel liquide. Cependant on n'a jamais réussi à constater des dérivats d'hémoglobine, ni chimiquement, ni spectroscopiquement dans un liquide jaunâtre, qui n'est pas en même temps sanguinolent (RINDFLEISCH, SPRUNT et WALKER, BARD, QUINCKE, FROIN, ANTONI, LEEGAARD, LEJONNE et BLANCHETIÈRE). On a donc proposé une autre manière d'expliquer l'origine de la xantochromie et on a cru la trouver peut-être dans la matière colorante du sérum sanguin, dans le sérochrome (TUFFIER,

SCHNITZLER, REICHMANN, SYK). On paraît aussi avoir supposé la possibilité que les lipoides puissent être la cause de la xanthochromie. Pourtant, quand on voit sous ses propres yeux comme un liquide sanguinolent, spectroscopiquement actif et réagissant au gaïac, se modifier en un liquide non hémorrhagique, mais coloré en jaune, au spectroscope inactif, et ne donnant pas la réaction gaïacque positif, il semble, bien que la matière colorante jaune n'ait pu être identifiée avec une dérivé d'hémoglobine, qu'on puisse bien être incliné à supposer que la couleur jaune dérive d'un hémolys. avec une modification pigmentaire de l'hémoglobine.

Il y a pourtant une différence entre un liquide coloré en jaune après une hémorrhagie isolée et un liquide qui présente tous les phases du syndrome de FROIN; la coloration jaunâtre est dans le premier cas passagère, dans le dernier cas elle est plus ou moins permanente en même temps que le liquide dans beaucoup d'observations devient en outre plus riche en albumine et plus épais. Pour réaliser la xanthochromie permanente du syndrome de FROIN, une hémorrhagie isolée ne paraît donc pas être suffisante. La disparition subite de la xanthochromie après une hémorrhagie méningée dépend naturellement de la résorption rapide du liquide de l'espace sous-arachnoïdien. Quand cette résorption d'une cause ou autre se ralentit ou cesse, la condition est donnée pour la réalisation du syndrome de FROIN quant à la permanence de la xanthochromie. Il s'est en effet montré qu'à toutes les observations du syndrome, suffisamment examinées anatomiquement, il a existé un obstacle au passage du liquide cérébro-spinal depuis les parties inférieures de l'espace sous-arachnoïdien jusqu'aux parties supérieures (SPRUNT et WALKER). Dans la plupart des observations cet obstacle a été formé de tumeurs intéressant les parties caudales de la moelle épinière, dans quelques observations de processus symphysaires méningitiques, dans d'autres observations de fractures de la colonne vertébrale ou de spondylites comprimant la moelle et l'espace sous-arachnoïdien. Que cet obstacle ait été réellement la cause indirecte de la xanthochromie, est aussi prouvé de ce qu'après l'exstirpation de la tumeur médullaire, le liquide, jaune jusqu'alors, est devenu d'une couleur normale (REICHMANN, ELSBERG et ROCHFORD), et que la modification caractéristique du liquide céphalo-rachidien ne se trouve qu'au dessous de l'endroit du processus pathologique; à



une ponction au dessus de cet endroit on extrait un liquide normal (RÖPKE, AYER, RAVEN, KLIENEGER). MM. RÖPKE et AYER ont, en expérimentant chez des animaux, pu produire aussi la même modification du liquide céphalo-rachidien que celle qu'on trouve au syndrome de FROIN, le premier (RÖPKE) par une ligature de la dure-mère épinière, le second (AYER) par une injection intra-rachidienne de paraffine; à leurs expériences la modification du liquide s'est présentée caudalement à l'obstacle artificiel.

La quantité d'albumine augmentée et la coagulation massive appartenant au syndrome de FROIN typique peuvent être expliquées comme phénomènes de stase au dessous de l'obstacle ou comme résultats d'une dessiccation de la partie isolée du liquide céphalo-rachidien. Pour la dernière supposition semble parler la circonstance que le syndrome est souvent accompagné d'une tension lombaire amoindrie; comme exemple de ceci je veux en quelques mots rendre compte d'une observation, où la méningite a été de nature tuberculeuse.

Un jeune homme de 17 ans entra à la clinique médicale d'Upsal, souffrant d'une méningite tuberculeuse (No. 721/1918). A la ponction lombaire nous avons extrait un liquide tout à fait clair, fortement jaunâtre, qui après très peu de temps coagulait spontanément en masse. Réaction de NONNE-APELT négative. Au microscope 220 cellules mononucléaires par mm. cube. *La tension lombaire était à deux différentes occasions 80 mm.* A l'autopsie on trouva une tuberculose miliaire avec méningite tuberculeuse.

Ainsi, à juger de ce qu'on sait, le syndrome de FROIN indique que le liquide céphalo-rachidien, obtenu à la ponction lombaire, par un obstacle quelconque, n'est pas en rapport avec le reste du liquide dans l'espace sous-arachnoïdien.

A ce point de vue, comment en est-il dans l'observation de la méningite épidémique citée ci-dessus?

Déjà cliniquement on avait des causes de soupçonner que le liquide céphalo-rachidien n'était pas en rapport avec la cavité cérébrale; le liquide ne présentait vers la fin que des indices tout à fait insignifiants de méningite, il était tout à fait clair, se trouvait sous une hypotension notable et ne contenait que très peu de cellules et pas de méningocoques, cela en même temps que les symptômes de méningite s'aggravaient, la fièvre continuait et enfin la mort arrivait. Le résultat de la ponction lombaire ne correspondait ainsi nullement à l'état de la

méningite, ce qui éveillait le soupçon que le liquide, obtenu par la ponction n'était pas un échantillon du reste du liquide cérébro-spinal. A l'autopsie ce soupçon fut vérifié. Quoique le liquide céphalo-rachidien fût sous une tension très basse, les ventricules du cerveau étaient excessivement distendus par du pus. Le liquide céphalo-rachidien était clair et coloré en jaune, le pus gris-vert. De là résultait, qu'il devait exister un obstacle, un processus symphysaire, entre la partie inférieure de la cavité sous-arachnoïdienne et les ventricules. L'autopsie aussi indiquait la place probable de cette obstacle; à foramen magnum on trouva autour du bulbe une masse obstruante composée d'exsudations en formation.

Peut-on attribuer à cette circonstance une valeur quelconque quant à l'issue de la maladie? Après une analyse plus exacte de l'observation il faut répondre à cette question par l'affirmative. Après avoir pu manifestement réduire la mortalité de la méningite épidémique à l'aide de la sérothérapie intra-rachidienne (voy. entre autres chez M. SYK) on a aussi par un tel traitement, du moins autant qu'on peut en juger en ce moment, de meilleures garanties quant à la complète guérison de la maladie qu'on n'en a eu autrefois. Une première condition pour le résultat satisfaisant de la sérothérapie est cependant que le sérum entre en contact intime avec les virus, pas seulement dans les méninges médullaires, mais aussi dans celles du cerveau. S'il arrive maintenant, comme dans l'observation citée ci-dessus, que la partie médullaire de l'espace sous-arachnoïdien est isolée de la cavité cérébrale, la conséquence est que le sérum injecté dans le liquide céphalo-rachidien n'a pas l'occasion d'influencer le processus maladif dans les méninges du cerveau; pendant que la méningite médullaire, par la sérothérapie, est mise dans des conditions favorables à la guérison, la méningite cérébrale a l'occasion de se développer sans obstacles. De cette manière la séparation entre la cavité spinale et la cavité cérébrale peut être d'une conséquence funeste.

Après que mon attention fut éveillée par l'observation citée, je parcourus les cas de méningite cérébro-spinale épidémique, à l'hôpital épidémique d'Upsal, rassemblés pendant les années 1915—1919, afin de pouvoir constater, si les cas qui ont offert le syndrome de FROIN, se sont déroulés moins favorablement que les autres. Mes recherches embrassent 103 cas de méningite épidémique. De ceux ci, un certain nombre seulement à

été traité et observé par l'auteur, la plus grande partie a été traitée par M. SYK, qui a fait une communication de ses observations dans »Svenska Läkarsällskapets Handlingar 1917. Puisque les journaux sur les méningites, traitées à l'Hôpital, sont tenus avec soin, et les modifications du liquide céphalo-rachidien ont été annotées soigneusement après chaque ponction, il me semble qu'on ne puisse guère douter de la solidité des faits donnés dans ces journaux.

Des 103 malades 28.3 p. c. moururent. Si l'on soustrait les 11 cas qui ont succombé dans les premières 24 heures de la sérothérapie, la mortalité sera 19.6 p. c. Ces 11 cas sont entrés dans un état très mauvais, et le sérum n'a pas eu le temps de faire un effet quelconque avant que la mort n'arrivât.

Dans 19 des 103 cas le liquide céphalo-rachidien avait quelquefois montré de la xantochromie (= 18.4 p. c.), mais de ceux-ci il n'y avait que 6 qui avaient aussi montré d'autres phénomènes appartenant au syndrome de FROIN (= 5.8 p. c.). De ceux-là 8 moururent (= 42.1 p. c.), ou si l'on excepte un malade qui mourut pendant les premières 24 heures, 39 p. c. Les 84 cas au contraire, dans lesquelles le liquide ne fût jamais coloré en jaune, eurent une mortalité de 25 p. c. (21 morts), si l'on soustrait ici également les 10 cas qui moururent pendant les premières 24 heures, la proportion de mortalité sera 14.8 p. c. Les chiffres sont rangés ici en tableau pour qu'on les embrasse mieux d'un coup d'œil.

	Nombre des obs.	Proportion de mortalité p. c.	Proportion de morta- lité p. c. avec sous- traction du nombre des malades morts p. les prem. 24 h.
Nombre total . . . . .	103	28.3	19.6
Cas sans xantochromie .	84	25	14.8 .
Cas avec xantochromie .	19	42.1	39

De ce qui est montré ci-dessus il ressort que la mortalité a été évidemment plus grande parmi les cas de méningite où le liquide céphalo-rachidien a été jaunâtre que dans les autres cas. Cela devient évident avant tout si l'on ne considère que les cas où la sérothérapie a produit un effet réel, ayant pu agir pendant plus de 24 heures. On trouve alors que la proportion

de la mortalité pour cent est du double pour les cas avec xanthochromie que pour les autres.

Quoique les observations soient comparativement peu nombreuses cette différence de mortalité entre les deux groupes paraît trop grande pour qu'elle ne soit attribuée qu'au hasard. Cette mortalité augmentée se montrait encore plus dans les 6 cas où on retrouvait plusieurs des termes du syndrome de FROIN. De ces 6 cas 4 ont succombé; c'est à dire 66.6 p. c. Voici les histoires de ces quatre observations.

Obs. I. No. 131/1916. G. S. 17 ans. Homme. Entra au sixième jour de la maladie avec une raideur de la nuque prononcée. De temps en temps délirant. A l'entrée le liquide céphalo-rachidien était très trouble, sous une hypertension d'au dessus de 400 mm., il contenait des leucocytes et des méningocoques et était incolore. La tension, le trouble, la richesse en bactéries variaient un peu aux treize premières ponctions. L'état du malade était mauvais tout le temps. A la treizième ponction (après plus de trois semaines) la tension était 380 mm., le liquide était très trouble mais incolore et contenait beaucoup de polynucléaires et de diplocoques. A la 14-ième ponction il était toujours louche mais il était aussi devenu plus épais et il avait pris une couleur jaunâtre. L'état avait évidemment empiré. A la ponction suivante le liquide était devenu moins trouble et exempt de bactéries, et à la ponction suivant celle-là enfin, il coagulait après quelque temps spontanément en masse. Quelques jours plus tard mort. La tension lombaire se tint très haute jusqu'à la fin.

Obs. II. No. 125/1918. B. K. 20 ans. Homme. Tombé malade brusquement. Entra à l'hôpital au troisième jour dans un état très mauvais, présentant une raideur de nuque considérable. La temp. 37° C. A l'entrée le liquide céphalo-rachidien était très trouble, d'une couleur jaunâtre, contenant beaucoup de cellules polynucléaires et de méningocoques. La tension était 250 mm. A la deuxième ponction qui fut faite le jour après l'entrée le liquide était un peu plus clair, fortement coloré en jaune et plus épais. L'état avait notablement empiré. Le jour suivant une tension de 230 mm., un liquide encore plus clair, d'une couleur fortement jaune et épais. Le malade était sans connaissance et mourut le jour suivant.

Obs. III. No. 363/1918. J. P. 19 ans. Homme. A l'âge de 14 ans albuminurie. Entra à l'hôpital après avoir été malade trois semaines (symptômes néphritiques), dans un état assez mauvais, présentant une raideur de nuque notable et le signe de KERNIG. Le liquide céphalo-rachidien était sous une tension de 310 mm., il était trouble et un peu hémorragique, présentant des cellules polynucléaires et des hématies. Pendant les ponctions suivantes le liquide se tint à peu près invariable, excepté en ce que sa couleur était devenu brune, comme du porter. Depuis la 5-ième ponction il était aussi devenu encore moins liquide, et, à dater de la 7-ième ponction il



coagulait spontanément en masse. Au microscope il fut pendant ce temps de plus en plus privé de cellules mononucléaires, et ne contenait à la 13-ième ponction que 4 cellules par mm. cube; après la 3-ième ponction il n'avait pas de bactéries. La tension descendait peu à peu jusqu'à 180 mm. (à la 10-ième et à la 11-ième ponction). A la ponction no. 13 le malade avait eu une crise épileptiforme immédiatement avant la ponction; la tension était maintenant 240 mm. L'état du malade avait après cela bien empiré, et il mourut quelques jours plus tard.

Obs. IV. = l'observation déjà référée ci-dessus.

Une circonstance, peut-être dépendant d'un hasard, était que trois de ces quatre observations présentaient de la néphrite en même temps que la méningite, ce qui dans la troisième observation contribua à l'issue fatale.

La cause de la plus grande mortalité chez les observations qui présentaient le syndrome de FROIX, doit, du moins en partie, être attribuée à l'inefficacité de la sérothérapie quant à la méningite cérébrale, dépendant de l'isolement de la cavité cérébrale du côté de la cavité spinale.

Ce qui est plus difficile, c'est de donner son avis sur la cause du pronostic plus mauvais chez les autres observations avec xantochromie. Comme nous avons déjà dit, il ne faut pas toujours pour le développement de la xantochromie une séparation entre les cavités sous-arachnoïdiennes dans le moelle dorsale et le cerveau; la xantochromie peut être causée uniquement par une hémorrhagie. Ce symptôme isolé a cependant quelquefois la même importance que toute la complexité du syndrome de FROIX. Cela peut être prouvé de ce que dans toutes les observations où le liquide céphalo-rachidien a montré tous les termes du syndrome, la xantochromie a été le premier qui s'est montré. (Voy. les observations référées ci-dessus). Ce n'était que plus tard que la viscosité était augmentée, la coagulation spontanée s'est montrée et la tension a été baissée. Sans aucun doute, dans ces observations la xantochromie permanente a été dès le commencement l'indice d'un cloisonnement de l'espace sous-arachnoïdien et elle doit ainsi être regardée comme un premier indice du syndrome dans ces cas. Il est possible que dans quelques-unes des observations, où le liquide ne présentait que la xantochromie, les autres symptômes de cloisonnement se fussent aussi montrés, si les ponctions avaient été renouvelées plus tard.



Une des causes du pronostic plus mauvais dans les observations avec la xanthochromie seule peut ainsi être celle, que la xanthochromie seule chez une partie de ces observations a eu la même valeur que tout le syndrome de FROIX. Une autre remarque, qui peut vouloir dire la même chose, est que l'injection de sérum dans une des observations causait chaque fois de violentes douleurs aux jambes et aux hanches, ce qui peut aussi signifier que la dérivation de la quantité de sérum injectée était rendue difficile dans la direction de la cavité cérébrale. La tension lombaire dans cette observation se tenait comparativement peu élevée (175—250).

Pour comprendre la cause de la xanthochromie il est important d'observer à quel moment la coloration jaunâtre se montra la première fois. Quand il s'agit d'une maladie comme la méningite épidémique où, à cause de la sérothérapie, l'on fait des ponctions lombaires presque tous les jours, pendant un temps assez considérable, on ne peut pas tout à fait s'empêcher de soupçonner que la xanthochromie résulte des hémorragies répétées causées par la ponction elle-même. On trouve un renseignement direct sur ce point dans l'observation III, décrite ci-dessus, dans laquelle une hémorragie accidentelle à la ponction a été sans doute la cause de ce que le liquide cérébro-spinal a pris d'abord une couleur brune, qui ensuite s'est modifiée en jaune. Il faut se demander du reste, si la xanthochromie de ces méningites, ne dépend pas justement d'une piqure vasculaire produite dans le cours de la ponction; sa permanence et la coagulation massive au contraire d'un cloisonnement sous-arachnoïdien. Comme nous verrons plus bas, il y a pourtant une autre source à l'hémorragie de la méningite épidémique. Il est rare cependant qu'on trouve un mélange de sang manifeste dans le liquide extrait; excepté dans l'observation citée ci-dessus, je n'en ai qu'une seule encore, où on peut avec un certain degré de certitude soupçonner une hémorragie artificielle comme cause de la xanthochromie. Voici l'histoire de cette observation.

Obs. V. No. 90/1917. G. E. Homme. 15 ans. Entra à l'hôpital le deuxième jour de la maladie en un bon état général, mais avec une raideur de nuque évidente et présentant le signe de KERNIG. La temp. 39° C. A la première ponction le liquide céphalo-rachidien était trouble de leucocytes et de globules rouges. Le jour suivant il était toujours trouble mais moins hémorragique et après

deux jours encore exempt d'hématies mais coloré en jaune. Aux deux ponctions suivantes, qui furent faites avec un intervalle de deux jours, la xanthochromie fut de plus en plus faible, en même temps que le liquide fut tout à fait clair. La tension tout le temps au dessus de 350 mm. Sortit de l'hôpital en bonne santé.

Dans quelques autres des observations, au contraire, où la xanthochromie existait déjà à la première ponction, on ne peut pas recourir à une lésion vasculaire à la ponction comme explication de l'hémorragie et de la xanthochromie. (Voy. obs. II). Voici une autre observation semblable.

Obs. VI. No. 241/1915. A. B. 21 ans. Homme. Arriva au 6-ième jour de la maladie dans un état très mauvais, avec cyanose, une respiration haletante, une raideur de nuque prononcée; la temp. était 40.5 C. A la ponction lombaire, qui fut pratiquée immédiatement après son entrée, on a trouvé un liquide fortement trouble, coloré en jaune, et qui était sous une tension de 300 mm. Mort le même jour dans l'après-midi.

Si la xanthochromie dans ces observations est produite par hémorragie, et, comme j'ai déjà remarqué, il y a des raisons bien fortes qui indiquent que la xanthochromie est d'origine hémorragique, il faut que cette hémorragie soit mise en rapport avec la méningite elle-même. C'est une chose bien connue que la méningite épidémique a une très grande tendance à produire des hémorragies. Il n'y a donc rien de remarquable en ce que le processus méningitique même aie rendu le liquide céphalo-rachidien sanguinolent et plus tard jaunâtre. Puisque ce sont avant tout les formes septiques plus graves de la méningite cérébro-spinale qui passent ordinairement avec une telle disposition aux hémorragies, il semble que la xanthochromie aussi dans ces observations puisse en quelque sorte indiquer un pronostic plus fâcheux.

Je serais donc disposé à interpréter la mortalité augmentée parmi les cas avec xanthochromie, qui n'ont pas les autres indices du syndrome de Froin, conformément à ce que j'ai dit ci-dessus; la xanthochromie seule peut indiquer un cloisonnement de l'espace sous-arachnoïdien, ou bien elle peut être une expression pour la grande disposition aux hémorragies chez les méningites très graves. Sans tenir compte de l'explication, on ne pourra guère contester que la xanthochromie seule ne puisse indiquer un pronostic plus fâcheux que dans les cas où

cette modification manque, même si la pronostic n'est pas aussi mauvais que chez les cas où tous les termes du syndrome de FROIN existent.

Cependant la valeur du syndrome de FROIN n'est pas épuisée par ce qu'il peut donner une indication quant au pronostic, il peut aussi quelquefois nous donner des instructions sur la thérapie. Quand le sérum à l'injection intra-rachidienne reste dans la partie isolée de l'espace sous-arachnoïdien, son effet est aussi en réalité réduit à cette partie. On a déjà proposé et dans certains cas on a aussi exécuté un traitement intra-ventriculaire dans les cas désespérés de méningite épidémique, où, d'une cause quelconque, la ponction lombaire n'a pas réussi. Chez les petits enfants on a pratiqué cette injection par la partie latérale de la grande fontanelle, chez les malades plus âgés on l'a fait après une trépanation crânienne ou à l'aide de la méthode de NEISSER-POLLAK. Une autre indication pour la sérothérapie intra-ventriculaire on trouve sans doute dans la présence des trois termes du syndrome de FROIN: la xanthochromie, l'albumine augmentée, la coagulation en masse, et, éventuellement, l'hypotension du liquide. Si le liquide céphalo-rachidien se présente de cette façon il faut sérieusement penser à faire une application intra-ventriculaire de sérum, si les symptômes méningitiques ne montrent pas de bonne heure une tendance à diminuer. Du reste on doit dans ces cas donner plus d'importance à la sérothérapie intra-veineuse qu'on ne le fait en général. Comme j'ai déjà montré dans une communication précédente il y a de fortes raisons qui démontrent que ce qu'on appelle la méningite cérébro-spinale épidémique n'est pas une maladie localisée uniquement aux méninges, mais qu'elle doit être rangée parmi les états septicémiques. Dans les cas ordinaires cependant une sérothérapie intra-rachidienne seulement s'est montrée plus efficace que l'injection intra-veineuse; quand la première ne peut pas être exécutée, il faut recourir au traitement intra-veineux, dans l'espoir d'atteindre de cette manière les méningocoques aussi dans les méninges.

### Bibliographie.

- ANTONI: Fall av ryggmärgstumör. Hygiea 1917. 79. 215.
- AUBRY: Le syndrome de coagulation massive du liquide céphalo-rachidien. Thèse. Paris. 1909.
- AYER: Cerebrospinal fluid in experimental compression of spinal cord. Arch. Neurology and Psychiatry. 1919. 2. 158.
- BABINSKI: Méningite hémorragique fibrineuse accompagnée de paralgie spasmodique, guérie par des ponctions lombaires et par le traitement mercuriel. Gaz. Hôp. 1903. 76. 1224.
- BARD: Du liquide céphalo-rachidien hémorragique. Sem. Méd. 1901. 21. 228.
- BLANCHETIÈRE et LEJONNE: Syndrome de coagulation massive et de xanthochromie du liquide céphalo-rachidien. Gaz. Hôp. 1909.
- BROOMER: The syndrome of coagulation massive and xanthochromie occurring in a case of tuberculosis of the cervical spine. Americ. Journ. Med. Sciences. 1916. 151. 378.
- CAMPBELL: Amber color of spinal fluid with coagulation en masse. Americ. Journ. Surgery. 1915. 29. 348.
- CÉSTAN et RAVAUT: Coagulation en masse et xanthochromie du liquide céphalo-rachidien. Gaz. Hôp. 1904.
- CHAUFFARD et FROIN: Pachyméningite hémorragique avec chromodiagnostic. Gaz. Hôp. 1903. 76. 389.
- COLLINS and ELSBERG: Giant tumors of the conus and cauda equina. Americ. Journ. Med. Sciences. 1914. 147. 493.
- COOPER: Cerebrospinal fluid of anomalous character in a case of intraspinal tumour. Journ. Americ. Med. Ass. 1910. 55. 2298.
- DEMOLE: Syndrome de coagulation massive et de xanthochromie dans un cas de compression médullaire par tumeur rachidienne. Rev. Neurol. 1914. 28. 648.
- DERRIEN, MESTREZAT et ROGER: Syndrome de coagulation massive, de xanthochromie et d'hématoleucoeytose du liquide céphalo-rachidien: méningite rachidienne, hémorragique et cloisonnée. Rev. Neurol. 1909. 18. 1077.
- ELSBERG and ROCHFORD: Xanthochromia and other changes in cerebrospinal fluid. Journ. Americ. Med. Ass. 1917. 68. 1802.
- FORSHEIM: Ein Beitrag zum Studium der spontanen Subarachnoidalblutung. Deut. Zeitschr. Nervenheilk. 1913. 49. 123.



- FROIN: Inflammations méningées avec réactions chromatique, fibrineuse et cytologique du liquide céphalo-rachidien. *Gaz. Hôp.* 1903. 76. 1005.
- — Le liquide céphalo-rachidien dans l'hémorragie cérébro-méningée. *Gaz. Hôp.* 1903. 76. 1257.
- — Méningite fibrineuse compliquée d'hémorragie cérébro-méningée. *Gaz. Hôp.* 1903. 76. 1291.
- — Contribution à l'étude de l'hémorragie méningée. *Gaz. Hôp.* 1903. 76. 1407.
- GREENFIELD: On the value of a quantitative albumin estimation of the cerebrospinal fluid. *Lancet.* 1912. 90. 685.
- KLIENECKER: Ein eigentümlicher Liquorbefund bei Rückenmarkstumoren. *Monatschr. Psychiatrie. Neurologie.* 1910. 28. 346.
- LEEGAARD: Gultfarvning av cerebrospinalvæske (Xanthochromi). *Norsk Mag. Lægevidenskab.* 1918. 79. 512.
- MOHR: Zur Pathologie des Liquor cerebrospinalis. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1912. 44. 417.
- NONNE: Über das Vorkommen von starker Phase I-Reaktion bei fehlender Lymphocytose. bei 6 Fällen von Rückenmarkstumor. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1910. 40. 161.
- — Weitere Erfahrungen zum Kapitel der Diagnose von komprimierenden Rückenmarkstumoren. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1913. 47. 436.
- OPPENHEIM: Über Caudatumoren unter dem Bilde der Neuralgia ischiadica sive lumbosacralis. *Monatschr. Psychiatrie Neurologie.* 1914. 36. 391.
- QUINCKE: Die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1905. 31. 1825.
- — Zur Pathologie der Meningen. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1909. 36. 343. 1910. 40. 78.
- RAVEN: Die Bedeutung der isolierten Eiweissvermehrung und der Xanthochromie im Liquor cerebrospinalis für die Diagnose von Kompression des Rückenmarkes. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1912. 44. 380.
- — Weitere Beiträge zur Kenntnis des Kompressionssyndroms im Liquor cerebrospinalis. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1913. 49. 36.
- REICH: Über Gelbfärbung der Cerebrospinalflüssigkeit. *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.* 1912—1913. 25. 721.
- REICHMANN: Über einen operativ geheilten Fall von mehrfachen Rückenmarksgeschwülsten bei Recklinhausenscher Krankheit nebst Bemerkungen über das chemische und cytologische Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei Gehirn- und Rückenmarksgeschwülsten. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1912. 44. 95.
- RINDFLEISCH: Über diffuse Sarcomatose der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute mit charakteristischen Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit. *Deutsche Zeitschr. Nervenheilk.* 1904. 26. 135.



- RÖPKE: Extra und intramedullärer Rückenmarkstumoren. Münch. med. Wochenschr. 1911. 58, 1155.
- SCHNITZLER: Zur differentialdiagnostischen Bedeutung der isolierten Phase I-Reaktion in der Spinalflüssigkeit. Zeitschr. Neurol. Psychiatric. 1912. 8. 210.
- SIEMERLING: Gliosis spinalis und Syringomyelie. Arch. Psych. Nervenkrankh. 1913. 50, 449.
- SPRUNT and WALKER: The significance of xanthochromia of the cerebro-spinal fluid. John Hopkins Hosp. Bull. 1917. 28. 80.
- SYK: Serumbehandling vid meningococc-meningit, i anslutning till ett 50-tal egna fall. Svenska Läkaresällsk. Handl. 1917. 43. 917.
- TUFFIER: De la ponction lombaire dans les fractures du crâne. Sem. Méd. 1901. 21. 419.
- WALLGREN: Méningite cérébro-spinale avec néphrite aiguë simulant l'urémie. Acta medica scandinavica. 1920. 52.
- WICHERN: Zur Diagnose perforierender Aneurysmen der Hirnarterien. Münch. med. Wochenschr. 1911. 58. 2724.
-

# Über die Ätiologie und Pathogenese der Ischias.

Von

Dr. FOLKE LINDSTEDT.

Dozent der Innern Medizin an dem Karolinischen Institut in Stockholm.

---

Wenn man unsere bisher geltenden Theorien über die Ätiologie und Pathogenese des als Ischias bezeichneten Krankheitsbildes einer kritischen Prüfung unterzieht, wird man bald finden, dass eine Menge von Erfahrungen betreffs der genannten Krankheit sich nicht in befriedigender Weise mit Hilfe dieser Theorien erklären lassen. Sie lassen nämlich eine Menge von Fragen unbeantwortet, von denen ich als Beispiele nur die folgenden anführen will: Wie soll man den Krankheitsbegriff Ischias definieren? Wo soll man die Grenze zwischen wirklichen Ischiassymptomen einerseits und neuritischen, myitischen oder gar neuralgischen Symptomen andererseits ziehen? Welche Ausbreitung der neuralgischen Symptome ist erforderlich, um die Diagnose einer Ischias zu rechtfertigen? Wann ist man berechtigt von sekundärer Ischias zu sprechen? Können z. B. auch Varizen oder Kniegelenkaffektionen Anlass zu sekundärer Ischias geben? Können die Symptome bei der sekundären Ischias, wenn man von der Grundkrankheit absieht, mit denen bei der sogen. primären Ischias identisch sein, oder hat man es bei den sekundären Formen nur mit »ischiasähnlichen« Symptomen zu tun? Wie soll man die Wirkung aller derjenigen Momente erklären, welche erfahrungsgemäss bei Ischiaspatienten prädisponierend oder hervorrufend vorkommen? Warum ist die Krankheit in der Regel einseitig und

warum rezidiert sie so oft? Wie ist die häufige Kombination mit Lumbago zu erklären? Kann das sogen. LASÈGUESche Phänomen wirklich nur mit der Annahme einer Dehnung des Nervenstammes erklärt werden? Auf welche Weise ist die in vielen Fällen so prompte therapeutische Wirkung der perineuralen Injektionen und gewisser anderer Behandlungsmethoden zu erklären? u. s. w.

In einem d. <sup>27</sup>/<sub>5</sub> 1919 in der Schwedischen Ärztegesellschaft gehaltenen Vortrage (Svenska Läkaresällsk. Förhandl. 1919, H. 9) habe ich eine neue Theorie betreffs der Pathogenese der Ischias vorgelegt, welche, wie mir scheint, besser als die bisher geltenden Theorien im Stande ist, die genannten Fragen zu erklären und zu beantworten. Zu dieser neuen Auffassung bin ich durch das Studium eines 100 Fälle von Ischias umfassenden Materials gekommen. In der überwiegenden Mehrzahl dieser 100 Fälle ist es mir nämlich gelungen, gewisse pathologische Veränderungen nachzuweisen, welche meiner Meinung nach in ursächlichem Zusammenhang mit den vorhandenen Ischias-symptomen standen.

Im Folgenden will ich zuerst in der Kasuistik die Art der in Frage stehenden Veränderungen klarmachen. Ich will dann versuchen, teils den Beweis zu liefern, dass diese Veränderungen wirklich in ursächlichem Zusammenhang mit den vorhandenen Ischiassymptomen stehen, teils eine Erklärung zu geben, auf welche Weise dieser Zusammenhang gedacht werden kann. Wie ich es unten näher ausführen werde, bin ich dabei zu der Auffassung gekommen, dass *der Ischiasschmerz als ein von peripheren Reizmomenten ausgelöster Irradiations- oder Reflexschmerz anzusehen ist*, und dass die hierbei wirkenden Reizmomente von *in der Regel nachweisbaren pathologischen Veränderungen* hervorgerufen werden.

Was zuerst die Kasuistik betrifft, so bezieht sie sich auf *sämtliche 100 Ischiasfälle*, welche ich im ersten Halbjahre 1919 zu untersuchen und zu beobachten Gelegenheit hatte. Sie sind alle *systematisch* aus den grösseren Krankenhäusern Stockholms gesammelt (sowie aus dem Akademischen Krankenhause in Uppsala, wo ich bei einem gelegentlichen Besuche zwei Fälle erhielt). Alle diese Fälle wurden *unter der Diagnose Ischias in den Hospitälern behandelt*. Die Diagnosen, die in einzelnen Fällen auf sekundäre Ischias, in den meisten aber auf primäre Ischias lauteten, sind somit nicht von mir sondern von den

Hospitalsärzten gestellt worden und wurden von mir genehmigt, ohne dass ich den Versuch gemacht habe, den Krankheitsbegriff näher abzugrenzen. Wie aus dem Folgenden hervorgeht, ist dies Verfahren von meinem Untersuchungsstandpunkte aus voll berechtigt. Die Diagnosen habe ich übrigens so gut wie in allen Fällen so weit berechtigt gefunden, als in diesen wenigstens während irgend einer Periode des Krankheitsverlaufs, sowohl typische, längs des ganzen Beines resp. im Ischiadikusgebiet ausstrahlende, neuralgische Schmerzen, sowie auch das LASEQUESche Symptom und die gewöhnlichen Druckschmerzpunkte vorkamen. In den Krankengeschichten sind wegen Raummangels eine Menge interessanter Details hinsichtlich der die Krankheit hervorrufenden Momente leider ausgeschlossen worden. Aus demselben Grunde bin ich auf die Symptomatologie nicht näher eingegangen; in Betreff der Symptome will ich nur erwähnen, dass sie hinsichtlich des Grades wesentlich schwankten. Betreffs der näheren Art der Symptome sind ausser den rein neuralgischen sehr oft auch sogen. mytische Symptome und natürlich auch neuritische Ausfallsymptome vorgekommen. Die Achillessehnenreflexe waren in ungefähr  $\frac{1}{3}$  der Fälle nicht vorhanden oder wenigstens abgeschwächt. In einigen Fällen war dieser Reflex auf der kranken Seite verstärkt. Sensibilitätsstörungen, Atrophien und Veränderungen der Patellarreflexe kamen in vielen Fällen vor. Irgend einen prinzipiellen Unterschied zwischen Ischiasfällen, wo neuritische Symptome vorkamen, und Fällen, wo sie fehlten, habe ich nicht finden können. Im Gegenteil, solche scharfe Grenzen kamen in dieser Hinsicht nicht vor. Nur in einigen Fällen, wo die Atrophie in die Augen fallend war, ist dieser Umstand in den Krankengeschichten besonders verzeichnet.

Sehr oft haben die Patienten in meinem Material verschiedenartige sogen. nervöse Symptome gezeigt; in gewissen Fällen bin ich sogar im Zweifel gewesen, in wie weit das Krankheitsbild nicht eher der sogen. hysterischen Ischias entspräche. Oft schienen die nervösen Symptome unter meinen Fällen erst im Anschluss an die eigentliche Ischiaskrankheit aufgetreten zu sein. In beachtenswert vielen Fällen aber sind in den Hereditäten und Anamnesen Angaben vorgekommen, welche zweifellos dafür sprechen, dass eine von der Ischias vollkommen unabhängige nervöse Konstitution vorlag. Nur in denjenigen

Fällen, wo dies der Fall zu sein schien, sind Angaben darüber in den Krankengeschichten aufgenommen. Ich bin mir vollkommen bewusst, dass auf Grund der kurzgefassten Form, in welcher diese Angaben gehalten sind, die Krankengeschichten leider keine sichere Auffassung über den Grad der vorhandenen Neurose zulassen. Ich habe indessen vermeiden wollen, dass die übrigens bis aufs Äusserste abgekürzten Krankengeschichten mit Hinsicht auf dies Detail zu lang würden. — Übrigens ist in den Krankengeschichten das Hauptgewicht einerseits auf das anamnestische und objektive Vorkommen gewisser Krankheitszustände und Anomalien gelegt worden, welche meiner Anschauung gemäss als ätiologisch bedeutungsvoll gedacht werden können, andererseits auf die anamnestische Entwicklung des ganzen Krankheitszustandes, wobei besondere Rücksicht auf frühere Ischiasfälle, ischiasähnliche Symptome, Lumbagoanfälle, sowie gewisse andere als Ischiasequivalente (s. weiter unten) aufgefasste »rheumatische« Zustände genommen ist.

Wie gesagt umfasst das ganze Material rund 100 Fälle; als ich nämlich diese Zahl erreicht hatte, habe ich bis auf weiteres meine Untersuchungen unterbrochen. Die Fälle sind, wie aus dem Untenstehenden hervorgeht, je nach der Art und Lokalisation der mit der Ischias kombinierten Veränderungen, in 15 verschiedene Gruppen eingeteilt. In einer ziemlich grossen Zahl der Fälle sind Kombinationen von verschiedenen Veränderungen vorgekommen. Betreffs der Gruppierung dieser »Kombinationsfälle« habe ich versucht, mich nach der »hauptsächlichsten Veränderung« zu richten, wobei in einzelnen Fällen eine gewisse Willkür nicht vermieden werden konnte.

## Kasuistik.

### Abkürzungen.

Isch.	Ischias.	Seraf.	Serafimerlazarett.
ge.	gonorrhöisch.	Sabb.	Sabbatsberg-Krankenhaus.
Glut. reg.	Glutealregion.	M.	Maria-Krankenhaus.
Lumb. reg.	Lumbalregion.	Prov.	Provisorisches Krankenhaus.
Rtg.	Röntgenaufnahme.	St. E.	St. Eriks-Krankenhaus.
l. (sin.)	links.	G. K.	Garnisonskrankenhaus.
r. (dx.)	rechts.	Ups.	Uppsala Akademisches Krankenhaus.
m.	männlich.		
w.	weiblich.	o. B.	ohne Befund.



### Gruppe 1. Neubildungen.

*Fall 1.* K. 15 Jahre alt, w. Seraf. <sup>21</sup>/<sub>1</sub>. *Isch. recid. dx.*

Ausgesprochene *linksseitige Konvexskoliose* in der unteren Lumbalregion. In den Weichteilen dieser Region und über dem Sacro-Iliacalregion rechts von der Wirbelsäule ein Weichteiltumor, welcher, wie es sich bei der Extirpation ergab, *ein gänseeigrosses Sarkom* war, das die Knochen nicht berührte. Das Schiefsein des Rückens seit 1916 beobachtet, aber in letzter Zeit bedeutend verstärkt. Im August 1918 Schmerzen in der r. Glut. reg. sowie an der hinteren Seite des Oberschenkels entlang. Im Okt. 1918 ischiasähnliche Symptome. Jetzt seit ungefähr einem Monat ausgeprägte Ischias, die mit plötzlichem Recidiv am <sup>22</sup>/<sub>12</sub> begann. — *Neurose* mit Heredität.

*Fall 2.* K. 70 Jahre alt, w. Sabb. <sup>5</sup>/<sub>3</sub>. *Isch. sin.*

1918 operiert an *Cancer mammae*. Nun laut Rtg.: *Metastase in dem ersten Lumbalwirbel*. Seit 3 Jahren, wo die Pat. eine *r. seitige Collum-fraktur* erlitt, hat sie Krücken beim Gehen benutzt. Seit einiger Zeit l. seitige Ischias, welche Pat. in Zusammenhang mit der durch die Unbrauchbarkeit des r. Beines entstandenen Überanstrengung setzt.

*Fall 3.* E. 21 Jahre alt, m. G. K. <sup>20</sup>/<sub>6</sub>. *Isch. sin.*

1916 schwere Kopfverletzung. Hatte seit langer Zeit einen apfelgrossen verschiebbaren benignen *Tumor in der l. Glut. reg.* Am <sup>1</sup>/<sub>1</sub> 1919 Schmerzen im Rücken und an den Beinen entlang. Die Schmerzen wurden später deutlich auf das l. Bein lokalisiert. Da die ärgsten Schmerzen um die Geschwulst herum lokalisiert waren, lies Pat. diese nach einigen Monaten entfernen. Die Schmerzen kehrten aber bald wieder, weshalb Pat. d. <sup>7</sup>/<sub>6</sub> in d. G. K. mit *Isch. sin.* aufgenommen wurde. — Pfllegt nachts mit starken brennenden Schmerzen in der 10 Cent. langen Narbe aufzuwachen. — Während seines Aufenthaltes im Krankenhause hatte Pat. einige Tage eine *Angina* mit Fieber. Während dieser Tage *verschwanden die Schmerzen* fast vollständig, um später wieder aufzutreten. *Neurose*.

### Gruppe 2. Veränderungen an der Wirbelsäule.

*Fall 4.* E. 53 Jahre alt, m. Seraf. <sup>29</sup>/<sub>6</sub>. *Isch. bilat. recid.*

*Spondylit. deform. grav.* (Rtg.) Doppelseitige, alternierend recidivierende Ischiasanfalle seit 1911. Auch in den Zwischenzeiten Beschwerden im Rücken und in den Beinen.

*Fall 5.* K. 44 Jahre alt, m. Sabb. <sup>25</sup>/<sub>6</sub>. *Isch. bilat. recid.*

*Spondylit. deform.* (Rtg.) *Obesitas* (93 kg.) *Hochgradiger Plattfuss*. Mässiges *Genu valgum*.

Hexenschuss 1913, seitdem oft Rückenschmerzen. Hexenschuss sowie ischiasähnliche Symptome in beiden Beinen 1917. Jetzt wieder Isch. bilat.

Fall 6. E. 62 Jahre alt, m. St E. <sup>7</sup>3. Isch. sin. recid.

*Spondylit. deform.* (Rtg.) Seit ungefähr 15 Jahren wiederholt schweren Hexenschuss. 1918 Isch. sin. Jetzt Recidiv.

Fall 7. L. 40 Jahre alt, m. M. <sup>12</sup>5. Isch. dx. recid.

*Spondylit. deform. levis* (Rtg.) mit Kyfose in der Lendengegend. Anzeichen von *patholog. pes varus am r. Fuss*.

Seit 1913 4mal Isch. dx. Jetzt Recid. — 1913 konnten während des Ischiasanfalles *ausstrahlende Schmerzen im r. Bein durch passive Flexion im Halse* herforgerufen werden. Von dem dritten Ischiasanfall wurde Pat. plötzlich dadurch gesund, dass beim Versuche einer Perineuralinjection die Nadel beim Einstechen abbrach, ehe die Injection vorgenommen worden war.

Durch blossen Druck an einer Stelle in der r. Lumb. reg. können jetzt neuralgische bis in den Fuss hinab *ausstrahlende Schmerzen* hervorgerufen werden. — *Neurose*.

Fall 8. B. 41 Jahre alt, m. Seraf. <sup>19</sup>6. Isch. dx. recid.

*Organische Scoliose*, welche laut Rtg. durch Winkelstellung zwischen L 2 und L 3 bedingt ist, deren Körper Formveränderungen und *Spondylit. deform.* aufweisen.

Hexenschuss 1902, 1903 und 1904. Ischiasähnliche Symptome im r. Bein 1917. Recid. 1918. Jetzt typische Isch. dx., die einen Monat nachdem Pat. nach einer überstandenen Influenza wieder zu arbeiten versuchte, anfang.

Fall 9. G. 35 Jahre alt, m. Sabb. <sup>22</sup>2. Isch. dx. recid.

*Hochgradiges Genu valgum* seit in der Kindheit durchgemachter Englischer Krankheit». Die l. Schulter seit langer Zeit niedriger als die r. — Jetzt deutliche *Scoliose mit Formveränderungen der Wirbelkörper*. (Rtg.)

Hexenschuss 1904, seitdem zu wiederholten Malen Perioden von Rückenschmerzen, Isch. dx. 1917. Recidiv 1918. Jetzt während der Rekonvaleszenz nach einer Pneumonie wieder Isch. dx. Steif im Rücken, normale Lendenlordose nicht vorhanden.

Fall 10. G. 27 Jahre alt, w. Sabb. <sup>27</sup>6. Isch. dx.

Mässiges Genu valgum. Palpables *Knarren im r. Kniegelenk* (nicht im l.). *Bedeutende Scoliose*, wodurch die r. Schulter tiefer als die l. steht. Diese Scoliose ist *nach einer grossen r. seitigen Empyemoperation* 1915 entstanden.

Pat. pflegt oft »rheumatische Schmerzen« in der Umgebung der Operationsnarbe zu haben. Jetzt Isch. dx., welche mit Schmerzen in der Glut. reg. vor 14 Tagen nach anstrengender Nacharbeit (Krankenwärterin) begann.

*Fall 11.* N. 34 Jahre alt, m. M.  $27_{/3}$ . *Isch. bilat. recid.*

1900 (15 Jahr) bei einem Fall während des Tragens einer schweren Last auf den Schultern schwere *Rückwärtsbiegung (Fraktur?) des Rückens*. War wie gelähmt vor Schmerz und konnte sich drei Tage im Bett nicht rühren. Seitdem immer krank im Rücken mit Schmerzen beim Vornüberbeugen. Pat. musste immer die Hände zur Hilfe nehmen und sich stützen, wenn er sich wieder gerade aufrichten wollte. Nach beständigen Beschwerden im Rücken Verschlimmerung 1910. 1917 ischiasähnliche Schmerzen in beiden Beinen, vor allem auf der r. Seite. Pat. war während eines Monats bettlägerig; dann lange Zeit arbeitsunfähig. Jetzt wieder *Isch. bilat. praecep. dx.* Nach Rtg. keine Veränderungen an der Wirbelsäule. — Seit der Kindheit von *nervöser Konstitution* mit Zittern u. dgl.

### Gruppe 3. Veränderungen im Becken und seiner Umgebung.

*Fall 12.* K. 46 Jahre alt, w. Sabb.  $23_{/2}$ . *Isch. dx.*

1905 *Gc.-Infektion mit Bauchfellentzündung*. Pat. ist dreimal im Bauch operiert worden (1915, 1916 und 1917). Seit 1905 *nervös*; deswegen im Jahre 1918 im Krankenhause behandelt. Seit 1914



Fig. 1 (Fall 14.) Ischias dx. bei Bauchbruch nach schwerer Appendicitis-Operation.

Rückenschmerzen und mehrere Male Hexenschuss. Das ganze letzte Jahr Gefühl von Schwere und Müdigkeit im r. Bein; jetzt seit etwa 2 Monaten Isch. dx.

Fall 13. A. 51 Jahre alt, w. Sabb.  $11/4$ . Isch. sin.

1894 *doppelseitige Salpingitis*; seitdem beständige Schmerzen am unteren Teile des Bauches; einige Male im Krankenhaus gepflegt. Seit ihrer Salpingitis ständige Rückenschmerzen und auch oft Schmerzen in der l. Hüfte. Jetzt hat sich der Schmerz in das ganze l. Bein hinuntergezogen und nimmt sich wie typische Ischias aus.

Fall 14. L. 44 Jahre alt, w. Seraf.  $20/6$ . Isch. dx.

Mässiges Genu valgum. *Kolossaler Bauchbruch* (s. Fig. 1), mit einer für eine geballte Hand offen stehenden Bruchöffnung nach einer Operation bei *schwerer gangränöser Appendicitis* 1910. Der repponible Bruch, der schon nach einem Jahre gänseeigross war, hat grosse Beschwerden durch Ziehen und Brennen, ekzematöse Prozesse sowie Schwierigkeiten beim Gehen verursacht.

1911 während eines Monats bettlägerig wegen Hexenschuss; konnte sich im Bett kaum rühren. Seit einem Jahre Gefühl von Schwäche im r. Bein sowie Schmerzen an der Innenseite des r. Knies, welche Pat. in Zusammenhang mit dem herabhängenden Bruche setzt. — Jetzt während der Konvalescens nach einer Influenza typische Isch. dx. — Achillessehnenreflex: l. Seite neg., r. Seite pos.

#### Gruppe 4. Veränderungen in den Hüftgelenken.

Fall 15. P. 39 Jahre alt, m. Sabb.  $18/6$ . Isch. sin. *recid.*

Klin. und Rtg. *Arthrit. coxae sin.* 1918 Schmerzen in den Fuss-, Knie- und Hüftgelenken auf beiden Seiten (*Polyarthrititis?*) und in Zusammenhang damit Isch. sin. Später oft Beschwerden und Schmerzen in den Hüftgelenken, meist auf der l. Seite. Jetzt Isch. sin., die plötzlich d.  $1/6$  19 einsetzte. Atrophie im l. Bein.

Fall 16. Y. 53 Jahre alt, m. Prov.  $4/7$ . Isch. *bilat.*

*Arthrit. coxae bilat.* Grosse Varizen am l. Bein mit Schwellung und Beschwerden seit 20 Jahren.

1910 Hexenschuss. 1917 Schmerzen im Kreuz. Seit Dez. 1918 Schmerzen abwechselnd in der r. und l. Hüftregion, mit Ischiassymptomen in beiden Beinen.

Fall 17. S. 75 Jahre alt, m. Seraf.  $22/3$ . Isch. *recid. dx.*  
*Malum coxae senile grav. princip. dx.*

Fall 18. A. 83 Jahre alt, m. St E.  $16/3$ . Isch. *bilat.*  
*Malum coxae senile grav. princip. dx.*

*Fall 19.* I. 54 Jahre alt, m. St E.  $^{16}/_5$ . *Isch. sin. recid.*  
*Arthrit. corae sin.* mit deutlicher Pfannenwanderung (Rtg.). Seit 1912 Beschwerden in der Knieregion und später auch in den Waden und den Oberschenkeln. 1918 *Isch. sin.* Jetzt *Recidiv.* Während der Zwischenzeit völlig gesund. — Atrophie.

*Fall 20.* L. 36 Jahre alt, w. Sabb.  $^{31}/_1$ . *Isch. dx.*  
*Arthrit. deform. coxae bilat. praecip. dx.* (Rtg.). Seit 10 Jahren häufig Schmerzen in den Hüften und Beinen, bes. in der r. Seite. Jetzt seit 14 Tagen *Isch. dx.* D.  $^{1}/_3$ : Die Ischiassymptome verschwunden, nur lokale Hüftgelenksymptome nachgeblieben.

*Fall 21.* E. 22 Jahre alt, m. G. K.  $^{26}/_3$ . *Isch. sin.*  
*Arthrit. deform. coxae bilat.* (Rtg.). Seit langer Zeit Rückenschmerzen. Am  $^{16}/_3$  ziemlich plötzlich *Isch. sin.*, die mit Rückenschmerzen einsetzte. Gleichzeitig mit dem Einsetzen der Ischiassymptome etwas *Fieber*; die Temperatur war dann während 8 Tage subfebril, dann wurde sie wieder normal.

*Fall 22.* E. 30 Jahre alt, m. G. K.  $^{3}/_7$ . *Isch. sin.*  
 Linksseitige *Femurfraktur* in der Kindheit (jetzt o. B.). Mit ungefähr 15 Jahren während eines ganzen Winters *Schmerzen im l. Fussgelenk* mit Hinken und Valgusstellung beim Gehen (jetzt o. B.). Ausser den Ischiassymptomen klinische Symptome *l.-seitige Hüftgelenkaffektion*; nach Rtg. Formveränderung des Caput femoris an beiden Seiten.

*Fall 23.* A. 70 Jahre alt, m. Prov.  $^{18}/_6$ . *Isch. dx.*  
*Arthrit. coxae bilat. praecip. dx.* Jetzt Rückenschmerzen und *Isch. dx.* seit 6 Wochen.

*Fall 24.* L. 40 Jahre alt, m. Prov.  $^{8}/_3$ . *Isch. sin.*  
 Linksseitige Ischiassymptome in Zusammenhang mit *Temperatursteigerung*. Bei der Untersuchung deutliche Symptome von *Arthritis coxae sin.* mit eingeschränkter Beweglichkeit und lokalen Schmerzsymptomen.

*Fall 25.* K. 19 Jahre alt, w. Sabb.  $^{4}/_5$ . *Isch. dx.*  
 Im Jan. 1919 ziemlich plötzlich *Fieber* und später Schmerz im *r. Hüftgelenk*, der bei Bewegungsversuchen *fixiert* war. Nach vierwöchentlicher Streckbehandlung (Diagnose: *Coxitis*) symptomfrei, aber als Pat. wieder zu gehen versuchte, trat typische *Isch. dx.* auf, weshalb Pat. (von der chirurg. Abt.) in die med. Abt. überführt wurde. Rtg.: Atrophie der Knochenstruktur, bes. im Caput femoris (Ge.? Fluor flavus).

### Gruppe 5. Frakturen der Oberschenkel.

*Fall 26.* L. 49 Jahre alt, m. Prov.  $^{18}/_2$ . *Isch. dx.*  
 1880 (10 Jahre alt) *Fraktur des r. Oberschenkels*. Seitdem das r.



Bein etwas kürzer und schwächer als das l. Seit 1915 oft rheumatische Schmerzen im Rücken. Mehrere Male wegen Hexenschuss bettlägerig. — 1908 *r.-seitige Calcaneusfraktur*; seitdem oft Schmerzen in der Hackenregion und in der Achillessehne, welche auch beim Palpieren empfindlich ist. Jetzt typische Isch. dx., die vor drei Wochen mit Schmerzen in der Glut. reg. begann. — Atrophie. — 1910 im Krankenhause wegen *Neurose*.

*Fall 27.* W. 21 Jahre alt, m. G. K.  $\frac{6}{3}$ . *Isch. dx. lev.*

R. Bein  $1\frac{1}{2}$  cm. kürzer als das l. nach *Fractura femoris* vor 10 Jahren (11 Jahre alt). Bei Märschen (wehrpflichtig) starke Schmerzen in der r. Hüfte und im Knie. Wurde d.  $\frac{5}{3}$  ins G. K. mit der Diagnose Isch. dx. eingeliefert.

### Gruppe 6. Kniegelenkleiden.

*Fall 28.* E. 41 Jahre alt, m. Ups.  $\frac{19}{4}$ . *Isch. dx.*

Erhebliche Verdickung der r. Knieregion mit eingeschränkter Beweglichkeit im Kniegelenk. Der r. Fuss sowie der Unterschenkel nach auswärts rotiert (*Fig. 2*). Diese Veränderungen stammen von einer *schweren intraarticulären Fraktur im Kniegelenk* 1898. Damals 5 Wochen bettlägerig und dann wenigstens  $\frac{1}{2}$  Jahr lang arbeitsunfähig. Während der folgenden 10 Jahre ziemlich gesund, aber seit ungefähr 1908 hat sich der »Rheumatismus ins Knie gesetzt«, mit Steifheit und häufigen Schmerzen nach der Arbeit. Seit dieser Zeit ist das r. Bein schwächer als das l. Seit 1914 wiederholte Male bettlägerig an »Hexenschuss«. Der Schmerz war dann immer etwas nach rechts im Rücken lokalisiert und strahlte zugleich nach der r. Leistenregion aus. Während des letzten Herbstes beinahe täglich Schmerzen im Rücken in der üblichen Weise. Während des Zubetteliens ging der Schmerz längs des ganzen Beines nach unten und bekam den Charakter einer typischen Ischias. Wurde d.  $\frac{10}{3}$  ins Krankenhaus aufgenommen.

*Fall 29.* L. 41 Jahre alt, w. Sabb.  $\frac{31}{1}$ . *Isch. sin.*

Immer *nerrös* (wie auch die Mutter), eine Schwester geisteskrank. — 1902 *schwere Verletzung des l. Knies* mit Schwellung, 10 Wochen lang bettlägerig. Auch nachdem *mehrere Male starke Anschwellung* an derselben Stelle. In den letzten Jahren keine Anschwellung aber »der Rheumatismus hat sich im Knie festgesetzt«. 1917 schwere *Erythema nodosum* mit Recidiv 1918. Seit Nov. 1918 Schmerzen im Knie und in den Waden. Im Jan. 1919 heftige Zahnschmerzen mit neuralgischen Schmerzen im ganzen Kopf sowie im Ohr. Schliesslich wurde der Nerv betäubt; aber *als damit die Zahnschmerzen aufhörten, bekam die Pat. eine l.-seitige Isch.* Die Regeln, welche während des ganzen Krankenhausaufenthaltes ausgeblieben waren, kamen d.  $\frac{12}{4}$  wieder und gleichzeitig verschwanden plötzlich die Ischiasbeschwerden. — Deutliche Atrophie.



Fig. 2. (Fall 28.) Ischias dx. bei geheilter Kniegelenksfraktur.

*Fall 30.* C. 42 Jahre alt, m. Sabb.  $21/1$ . *Isch. sin.*

1895 *schweres Trauma in der l. Kniekehle*. Streckbehandlung während 19 Tage im Krankenhause. Seitdem das *l. Bein immer schwächer als das r.*; besonders wurde Pat. oft während der Militärdienstzeit (ein paar Jahre später) leicht müde und bekam Schmerzen im Knie. Seitdem hat Pat. alljährlich periodische Schmerzen im Knie gehabt, »als der Rheumatismus sich dort festsetzte«. Mehrfach musste er deswegen hinken und sich ruhig verhalten.

Im Sept. 1918 Hexenschuss. Der Schmerz zog sich dabei bald in die l. Hüfte und ins Knie hinunter und ausserdem in das ganze Bein. Die Schmerzen dauerten fort, bis Pat. den  $4/4$  ins Krankenhaus aufgenommen wurde, wo typische Isch. sin. konstatiert wurde. — Bei einer perineuralen Injektion im Herbst 1918 soll der Pat. vollständig *psychotisch* reagiert haben.

Fall 31. G. 67 Jahre alt, w. Ups.  $19/4$ . Isch. dx.

Um 1912 soll die Pat. in Zusammenhang mit »einer Augenentzündung mit Tränenfistel« ein Jahr lang »irre im Kopfe« gewesen sein; zugleich hatte sie starke Schmerzen um das Auge und im ganzen Kopfe.

1916 ohne erkennbare Ursache deutliche *Schwellung mit Röte und starken Schmerzen im r. Knie*. Die Anschwellung verschwand nach 2—3 Monaten. Seitdem ist jedoch das r. Bein schwächer sowie der Rücken »schwach«. Jetzt typische Isch. dx., die d.  $1/3$  mit Hexenschuss begann. Auch dieses Mal war Pat., als die Schmerzen am ärgsten waren, »irre«. — *Obesitas*.

Fall 32. A. 46 Jahre alt, —. Seraf.  $19/6$ . Isch. dx.

1883 (10 Jahre alt) Operation wegen *schwerer eitriger Entzündung im r. Kniegelenk* nach einem traumatischen Schaden. Jetzt *palpable Krepitationen* im Gelenk. — *Mässiger Aderbruch* in der r. Wade. Seit 8 Jahren *grosser r.-seitiger Leistenbruch*, der beim Gehen Schwierigkeiten bereitet. In den letzten 8 Jahren schwere *Frostwunden* an beiden Füßen. Ungefähr seit dieser Zeit rheumatische Beschwerden im Rücken und in der r. Glut. reg., welche Pat. in Verbindung mit dem Bruch bringt. Seit einigen Monaten auch Schmerzen im r. Knie, sowie im ganzen Bein. Jetzt Isch. dx.

Fall 33. J. 47 Jahre alt, m. M.  $7/3$ . Isch. sin.

1895 und 1896 *Fraktur am r. resp. l. Unterschenkel*. 1900 *Quetschung des l. Fusses*, konnte 11 Wochen lang nicht gehen. 1901 eine geringgradige Verletzung des r. Fusses; 1915 bei einem Falle von 7 Meter Höhe *schwere Knieverletzung an der l. Seite*, musste operiert werden, wobei das Gelenk geöffnet wurde. Seitdem war das l. Bein schwächer und hat. Pat. oft. Taubheitsgefühle um das Kniegelenk. Dieses Knie weist auch eine *hochgradige Schlaffheit der Gelenkkapsel* auf. — *Schwerer Hexenschuss* 1918. Jetzt Isch. sin., die vor einigen Tagen plötzlich mit Hexenschuss auftrat. — *Atrophie*.

Fall 34. P. 21 Jahre alt, m. G. K.  $28/3$ . Isch. dx.

*Mässiger Plattfuss*, vor allem auf der r. Seite. *Doppelseitige Kapselschlaffheit in den Kniegelenken*, vor allem auf der r. Seite. Um 1915 *traumatische Kniegelenkaffektion* mit starker Anschwellung, seitdem oft Beschwerden im Knie, bes. beim Tragen von schweren Lasten. Seit 1914 mehrere Male Hexenschuss. Jetzt Isch. dx. nach einem Versuche, nach überstandener Influenza wieder zu arbeiten. Pat. behauptet, immer *nervös* gewesen zu sein.

Fall 35. J. 40 Jahre alt, m. M.  $12/5$ . Isch. sin. (*recid. altern*).

*Mässiger Plattfuss. Gonit. chron. bilat.* mit deutlich palpablen Krepitationen in beiden Kniegelenken. Pat. hat das Krepitieren selbst seit ungefähr 8 Jahren beobachtet. Das r. Knie ist immer schlimmer und auch geschwollen gewesen; jetzt keine Anschwellung. —

1909 Hexenschuss, 1911 Isch. dx. Jetzt Isch. sin., die vor 10 Tagen im Rücken begann.

*Fall 36.* E. 59 Jahre alt, w. Sabb.  $18/6$ . Isch. dx.

*Gonitis chron. bilat.* mit Krepitationen, vor allem im r. Knie, die Pat. selbst beobachtet hat. 1911 *schwere linksseitige Fussverrenkung*, nach welcher Pat. 3 Jahre Beschwerden in Form von Müdigkeit, Anschwellung und Schmerzen hatte. Dez. 1918 Hexenschuss; nach 3 Wochen zog sich der Schmerz in das r. Bein. — Typische Ischias.

*Fall 37.* S. 35 Jahre alt, w. Prov.  $28/2$ . Isch. sin.

Ungefähr 1904 (20 Jahre alt) *doppelseitige traumatische Knieaffektion* mit bedeutender Schwellung. Schmerzen während des folgenden Jahres bes. im r. Knie. Seit dieser Zeit Gefühl von »Knacken in den Kniescheiben» bei Bewegungen. Seit 1910 oftmals schwere Beschwerden im Rücken nach Anstrengungen. Jetzt Ischiassymptome im l. Bein, welche vor ungefähr 4 Wochen mit Ischiasschmerzen begannen.

*Fall 38.* L. 20 Jahre alt, m. G. K.  $18/3$ . Isch. dx. lev.

Im Sommer 1918 *Trauma im r. Knie* beim Sturz von einer Schaukel. Die Schmerzen dauerten 1 Monat; seitdem ein Gefühl von Knarren im Gelenk, was jetzt auch palpiert werden kann. Jetzt seit einer Woche Isch. dx. lev., *Kapselschlaffheit im r. Knie*. Rtg o. B.

*Fall 39.* W. 27 Jahre alt, m. G. K.  $4/7$ . Isch. dx. lev.

Mässiges Genu valgum. 1905 (13 Jahr alt) *traumatische Knieaffektion* mit Exudat auf der r. Seite, ein paar Monate bettlägerig. Seitdem keine lokalen Beschwerden. D.  $16/5$  1919 r. *Fussverstauchung*. Jetzt Ischiassymptome, die ungefähr vor 20 Tagen mit »Ziehen» in der r. Knie-region begannen.

*Fall 40.* H. 20 Jahre alt, m. G. K.  $11/1$ . Isch. dx.

*Hufschlag eines Pferdes am r. Knie*. Nach einiger Zeit wieder gesund aber seitdem Gefühl von Unbehagen im Gelenk, *Glappen und deutliches Knarren*. Diese Beschwerden setzten sich im Sommer 1918 fort, bis Pat. im demselben Bein Isch. bekam und 3 Wochen das Bett hüten musste. Jetzt *Polyarthrit ac. rheumat.* gemischt mit Ischiassymptomen im r. Bein.

*Fall 41.* M. 20 Jahre alt, w. Sabb.  $18/3$ . Isch. dx. lev.

1917 *Verstauchung des r. Knies* bei Fall von einer Leiter und dann 8 Tage bettlägerig. Dann rel. gesund; bei Anstrengungen jedoch Schmerzen hinter dem r. Kniegelenk. Jetzt seit 3 Tagen Isch. lev., welche mit Schmerzen am r. Knie begann. *Neurose*. Eine Schwester geisteskrank.

**Gruppe 7. Hochgradiges Genu valgum und varum.**

Fall 42. L. 32 Jahre alt, m. Seraf.  $17/1$ . Isch. dx.

Pat. behauptet, immer X-Beine gehabt zu haben. Jetzt *hochgradiges Genu valgum*, meist auf der l. Seite. Ausgeprägte *Kapselschlaffheit* im r. Kniegelenk; weniger auf der l. Seite. — Seit einem Monat Isch. dx., die mit Schmerzen hinter dem Kniegelenk begann.

Fall 43. W. 27 Jahre alt, w. Seraf.  $19/6$ . Isch. dx.

*Hochgradiges Genu valgum præcip. dx.* 1909 *Erythema nodosum* Hexenschuss 1910. Seitdem bisweilen Beschwerden im Rücken beim Heben von Lasten. Seit dem Sommer 1918 periodische Empfindungen von Schmerz in der r. Hüfte und im Bein. Jetzt schwere Isch. dx. seit ungefähr einem Monat.

Ausgeprägte *Neurose*; vor ungefähr 10 Jahren sowie vor einigen Monaten hat Pat. an nervöser Überanstrengung mit Weinkrämpfen und Phantasien gelitten.

Fall 44. L. 34 Jahre alt, m. Seraf.  $17/3$ . Isch. sin.

*Hochgradiges Genu valgum* mit *Kapselschlaffheit* im l. Kniegelenk. Im Frühling 1918 Hexenschuss. Seit Nov. 1918 Ischiassymptome, die, nachdem sie eine Zeitlang etwas nachgelassen hatten, jetzt nach einer überstandenen Influenza in der Form typischer Isch. sin. wiedergekommen sind.

Fall 45. P. 35 Jahre alt, —. Seraf.  $22/3$ . Isch. sin.

*Hochgradige O-Beine* seit der Kindheit. Jetzt ausgeprägte heftig einsetzende Isch. sin., die vor ungefähr 10 Tagen begann.

**Gruppe 8. Hochgradige Kniegelenkschlaffheit mit Genu recurvatum.**

Fall 46. A. 23 Jahre alt, w. Sabb. Isch. sin. resid.

Ausgeprägte *Kapselschlaffheit* in beiden Kniegelenken mit *hochgradigem Genu recurvat. bilat. præcip. sin.* Diese Anomalie, die in gewöhnlicher Stellung nicht hervortrat, war der Pat. nicht bekannt (s. Fig. 3). Seit 1916 periodische Schmerzen in der l. Hüftregion, deswegen oft während einiger Tage Bettruhe. Von Anfang 1918 bis August desselben Jahres langwierige Schmerzen. Während dieser Zeit lag Pat. 10 Wochen im Krankenhaus, wo der Schmerz sich ins ganze Bein zog und die Diagnose auf Isch. sin. gestellt wurde. Dann besser, aber allmählich wieder zunehmende Schmerzen. Jetzt im Krankenhaus seit d.  $17/2$  mit schweren Ischiassymptomen. Atrophie im l. Bein, das seit 1916 stets schwächer als das r. Bein war.

Fall 47. K. 48 Jahre alt, m. Prov.  $8/3$ . Isch. dx. recid.

1892 *Verletzung im r. Unterschenkel mit Eitersekretion*, die ein paar Monate dauerte. Jetzt eine ziemlich grosse Narbe über der Vorderfläche der Tibia. Der Pat. weist doppelseitiges *Genu recur-*





Fig. 3. (Fall 46.) Ischias sin. recid. bei Genu recurvat.

*vatum* auf, das auf der rechten Seite sehr erheblich ist. Er ist sich dieser Anomalie nicht bewusst. *Mässiger Aderbruch* hinter beiden Kniegelenken.

1918 eine Woche bettlägerig wegen ischiasähnlicher Symptome. Nach erneuten periodischen Beschwerden den  $\frac{6}{3}$  mit ausgeprägter Isch. dx. im Krankenhaus aufgenommen.

*Fall 48.* O. 22 Jahre alt, m. G. K.  $\frac{16}{4}$ . Isch. sin.

*Doppelseitiges Genu recurvat.*, nicht hochgradig, aber sehr deutlich und auf beiden Seiten ungefähr gleich stark. — Als Kind hatte Pat. zuweilen Schmerzen in den Knien. 1918 3 Wochen Schmerzen im r. Kniegelenk. Jetzt typische Isch. sin., welche mit Hexenschuss vor ungefähr 14 Tagen begann.

*Fall 49.* Ö. 40 Jahre alt, m. Seraf.  $\frac{20}{6}$ . Isch. dx.

Doppelseitige Kniegelenkschlaffheit mit deutlichem, wenn auch

nicht sehr hochgradigem *Genu recurvat.* an der rechten Seite. An derselben Seite auch *habituelle Patellarluxation.* — Um 1912 Hexenschuss. 1918 ischiasähnliche Symptome im r. Bein. Jetzt typische Isch. dx., welche vor 6 Wochen mit Hexenschuss begann.

### Gruppe 9. Traumatische Fusschäden.

Fall 50. J. 55 Jahre alt, m. Sabb.  $\frac{31}{1}$ . Isch. sin. recid.

1904 *Luxationsfraktur* im l. Fussgelenk. Nach  $\frac{1}{2}$  Jahre gesund. Seit 7 Jahren oft geringe Beschwerden im l. Bein. 1916 Isch. sin.; wiederholt kleine Recidive. Jetzt seit ungefähr einem Monat wieder Ischias.

Fall 51. T. 38 Jahre alt, m. Sabb.  $\frac{27}{2}$ . Isch. sin.

1907 *Luxationsfraktur* im l. Fussgelenk. Einige Jahre später das Gefühl von Glappen und Unbehagen in demselben Gelenk. In den folgenden Jahren öfters Schmerz im Kreuz. Hexenschuss 1917 in Zusammenhang mit einem Hüfttrauma. Von da an lange Perioden von Rückenschmerzen, besonders nach Anstrengungen beim Heben. Im Sommer 1908 »liess der Schmerz im Rücken nach und ging in das l. Bein«. Jetzt seit einigen Tagen im Krankenhause mit Isch. sin.

Fall 52. L. 36 Jahre alt, m.  $\frac{7}{3}$ . Isch. sin.

1896 (12 Jahre alt) wegen »*Tuberculose*« im l. Fuss operiert. 1913 *schwerer Beinbruch* im l. Fuss mit *eitriger Entzündung* im Fussgelenk, das seitdem steif ist. Seitdem ist dieser Fuss schwächer gewesen und nach Anstrengungen sind Schmerzen in dem Fussgelenk sowie öfters im Rücken aufgetreten. Jetzt Isch. sin. seit 6 Wochen, welche im Oberschenkel begann. — Mässiges Genu valgum.

Fall 53. L. 25 Jahre alt, m. M.  $\frac{17}{2}$ . Isch. dx.

Seit 1911  $\frac{4}{4}$  Male *schwere Verstauchungen* des r. Fusses, die letzte 1916. Pat. hat ungefähr seit dieser Zeit beobachtet, dass er nach längerem Stehen, Schmerzen im r. Bein (z. B. beim Exercieren) bekam. 1917 Trauma in der r. Glut. region mit Beschwerden während eines Monats. Seit 1918 ständige Spannungen und Schmerzen in der r. Glut. reg., besonders abends nach der Arbeit. Jetzt seit ungefähr einem Monate ausgesprochene Isch. dx.

Fall 54. F. 54 Jahre alt, m. St. E.  $\frac{28}{1}$ . Isch. sin. recid.

1886 (28 Jahre alt) *fiel eine grosse Planke aus 2 Meter Höhe dem Pat. auf den l. Fuss*, der stark geschwollen, missfarbig und empfindlich wurde. Pat. musste nach einigen Wochen wieder zur Arbeit gehen, aber die Schmerzen im Fuss dauerten ein paar Jahre fort und waren besonders beim Tragen von Lasten fühlbar. Pat. leitet seine Ischias von jenem Unglücksfall her. 1898 im Krankenhaus wegen Isch. sin.; im selben Jahre Recidiv. Seit 10 Jahren gesund,

doch oft das Gefühl von Steifheit und Kühle im Fuss und Unterschenkel. Seitdem wiederholte Male im Krankenhause wegen Hexenschuss und Ischiasrecidiv. Der letzte Ischiasanfall begann mit Hexenschuss vor 3 Wochen.

Bedeutende *Abusus. Neurose*. Vor einigen Jahren wurde der Pat. wegen *depressiver Psychose* im Hospital gepflegt.

Rtg. des Fusses weist nur eine Unebenheit am Os naviculare auf. Keine Spondylit. deform.

#### Gruppe 10. Hochgradiger Plattfuss mit Insuff. pèdis.

Fall 55. K. 16 Jahre alt, w. Sabb. <sup>5</sup>/<sub>3</sub>. Isch. sin.

Hochgradiger doppelseitiger Plattfuss mit ausgeprägter *Valgusstellung des l. Fusses* (s. Fig. 4). Schon seit langer Zeit und besonders während der letzten Jahre konnte Pat. nicht viel gehen, ohne müde zu werden. Besonders hat der l. Fuss sich leicht nach auswärts ge-

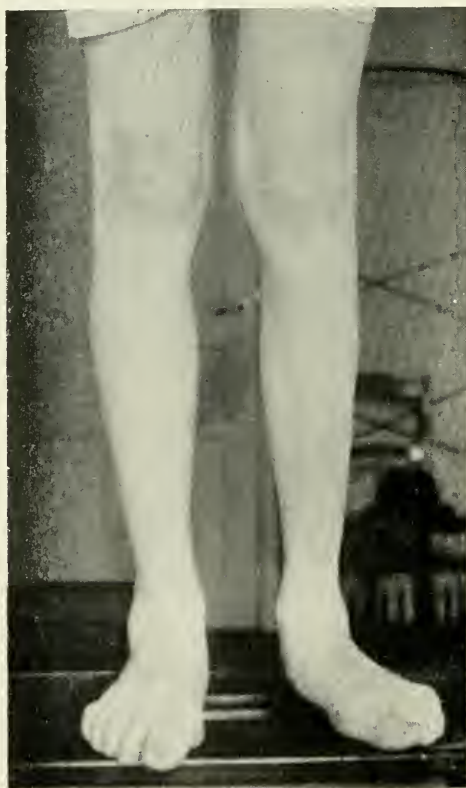


Fig. 4. (Fall 55.) Ischias sin. bei Pes plano-valgus.

bogen. Häufige Schmerzen an den Innenseiten der Füße, besonders am linken Bein, in welchem Pat. oft Zittern nach Anstrengungen bekam. 1916 war Pat. eine Woche bettlägerig wegen Schmerzen im l. Fuss- und Kniegelenk. Im Januar 1919 empfindliche Hautknötchen an den Beinen (*Erythema nodos?*), sowie Schmerzen im Knie. Vor ungefähr 3 Wochen plötzlich schwere Ischias sin. die in der Hüfte begann und sich vom Rücken bis hinunter zum Fuss ausbreitete.

Fall 56. V. 33 Jahre alt, w. Sabb.  $\frac{25}{2}$ . Isch. sin. recid.

Hochgradiger doppelseitiger Plattfuss. Pat. konnte die letzten 10 Jahre keine Schuhe (sondern nur Stiefel) tragen, da der l. Fuss sich nach innen bog. Varizen an der Rückseite beider Beine andeutungsweise vorhanden. Hatte dadurch während der Schwangerschaften vor 10 resp. 5 Jahren viel Beschwerden. Im Sommer 1916 linksseitige Fussverenkung; seitdem, bes. nach Anstrengungen, Schmerzen im Fussgelenk. Im Sept. 1916 Isch. sin. 1917 Recidiv. Jetzt wieder Recidiv mit Schmerzen, in der l. Wade beginnend. — Neurose; eine Schwester der Pat. »sehr nervös«.

Fall 57. H. 21 Jahre alt, m. G. K.  $\frac{25}{1}$ . Isch. sin.

Ausgeprägter Plattfuss mit Valgusstellung am l. Fuss. 1915 einige Wochen bettlägerig wegen Plattfussbeschwerden. Seitdem oft ähnliche Beschwerden. Nach Marschanstrengungen (Militärdienst) sehr oft Schmerzen in der l. Hüfte und dem ganzen l. Bein. Mit der Diagnose Isch. sin. nach G. K. überführt.

Fall 58. L. 51 Jahre alt, m. Prov.  $\frac{17}{5}$ . Isch. dx. recid.

Hochgradiger doppelseitiger Plattfuss mit Deformierung, besonders an der r. Seite. 1890 linkseitige(!) Unterschenkelfraktur, wodurch das Bein etwas kürzer wurde. Musste dann 3 Jahre lang an Stöcken gehen. Pat. behauptet, dabei das r. Bein überanstrengt zu haben, da er in diesem Schmerzen bekam, die ihn zu wiederholten Malen bettlägerig machten. Jetzt typische Ischias dx.

Fall 59. H. 22 Jahre alt, m. G. K.  $\frac{3}{2}$ . Isch. dx.

Seit der Kindheit Neigung zu Krämpfen in den Beinen, vor allem auf der r. Seite. Seit vielen Jahren »schwache Beine«: Pat. ermüdete bes. leicht im r. Bein. Nach 14-tägigen Wehrpflichtübungen Schmerzen im rechten Fussgelenk; später im ganzen Bein bes. in der Glut. reg. Jetzt im Krankenhause wegen Isch. dx. — Hochgradiger doppelseitiger Plattfuss mit Valgusstellung des r. Fusses beim Gehen.

Fall 60. B. 41 Jahre alt, w. Sabb.  $\frac{11}{4}$ . Isch. sin.

Ausgesprochener doppelseitiger Plattfuss. Beim Gehen biegt sich der l. Fuss nach aussen und der r. Fuss nach innen. Bedeutende Neurose. Die letzten 5 Jahre hat Pat. als Zeitungsausträgerin viel Treppen steigen müssen. — 1916 Hexenschuss. Im Aug. 1918

Parästäsien im Rücken sowie Müdigkeitsgefühle im l. Bein. Im Okt. 1918 Schmerzen in der l. Hüfte; jetzt seit ein paar Monaten Isch. sin. — Atrophie.

Fall 61. L. 44 Jahre alt, m. G. K.  $25/3$ . *Isch. dx. lev. recid.*  
1899 doppelseitige Orchitis nach Parotitis. *Doppelseitiger Plattfuss*; am r. Fusse hochgradig. *Mässige Varizen* an beiden Beinen mit Unbehagen in Form von Brennen und Ekzem an der Innenseite des r. Unterschenkels. 1900 Hexenschuss mit nachfolgender schwerer Isch. dx. und *Nervenzittern*. Seitdem 2 Male Hexenschuss; jetzt wieder Recidiv mit rechtsseitigen Ischiassymptomen.

Fall 62. P. 45 Jahre alt, w. Sabb.  $11/4$ . *Isch. sin. lev.*  
*Bedeutender doppelseitiger Plattfuss mit Valgusstellung* beim Gehen. Ist ausgesprochen *psychopathisch* mit Verfolgungsideen u. a. — Wenig mitteilksam.

Um 1909 Rückenschmerzen. In den folgenden Jahren Badekurbehandlung wegen »rheumatischer Schmerzen« im Rücken. 1918 wieder Rückenschmerzen. Jetzt seit 3 Wochen wiederum Schmerzen im Rücken mit Isch. sin. lev. (Aggravatio?).

### Gruppe 11. Fussmissbildungen mit Insuff. pedis.

Fall 63. S. 59 Jahre alt, m. Sabb.  $31/1$ . *Isch. sin. recid.*  
Seit der Kindheit *missbildete Füße* (Fig. 5). Jetzt ausgeprägte *Varusstellung* mit höchst bedeutendem *Hallux valgus* bilat. praecip. sin. Musste von Kindheit an immer Stiefel tragen und hat auch später besonders angefertigtes Schuhwerk getragen. Schon als Kind sehr oft Schmerzen in den Füßen. Pat. ist jetzt seit vielen Jahren Kellner und war in diesem Beruf oft »schrecklich müde in den Beinen«; auch bekam er Schmerzen, wenn er viel gehen musste. Die Schmerzen waren immer im l. Bein am schlimmsten. 1884 bettlägerig wegen eines schmerzhaften Leidens im l. Unterschenkel, welches nach kalten Umschlägen besser wurde. 1909 Isch. sin. Jetzt wieder sehr schwere Isch. sin., welche ungefähr vor einem Monate mit Schmerzen in der Glut. reg. begann. — Schwache Muskulatur in beiden Beinen; im rechten deutliche Atrophie.

Fall 64. N. 33 Jahre alt, w. Sabb.  $29/4$ . *Isch. sin. recid.*  
*Mässiger Plattfuss mit doppelseitigem Hallux valg.*, auf der l. Seite stärker ausgeprägt. Pat. hat deswegen immer grosse Stiefel tragen müssen. Seit 1917 *doppelseitige Varizen*. Hatte bandagierte Beine und wurde leicht müde in den Beinen. Im letzten Winter schlimme *Frostbeulen* mit starker Empfindlichkeit am l. Fuss.

Pat. war während der letzten Jahre etwas steif und empfindlich im Rücken. 1913 Ischias sin. Jetzt seit 3 Wochen wieder Ischias im selben Bein, die in der Hüfte begann.





Fig. 5. (Fall 63.) Ischias sin. bei Fussmissbildungen.

Fall 65. I. 44 Jahre alt, w. Seraf.  $12\frac{1}{4}$ . Isch. sin. recid.

Der l. Fuss hat immer eine etwas missgestaltete Form gehabt mit *Varusstellung* und *Hallux valgus* (nicht rechts). Früher oft *Frostbeulen* an diesem Fuss. Immer waren die Beine schwach besonders wurde, so lange sich Pat. erinnern kann, das l. Bein schneller müde als das r. In der letzten Zeit viel Schmerzen im Kreuz, die nach der l. Hüfte ausstrahlten. 1912 linksseitige ischiasähnliche Symptome in Zusammenhang mit Schwangerschaft. Jetzt typische Isch. sin., die vor ungefähr 5 Wochen mit langanhaltenden Rückenschmerzen anfang.

## Gruppe 12. Polyarthrititis.

Fall 66. S. 52 Jahre alt, m. St. E.  $15\frac{1}{2}$ . Isch. dx. recid.

1880 (22 Jahre alt) *schwerer Gelenkrheumatismus* (ge?). Seitdem ziemlich bedeutende *Varizen* an beiden Beinen. 1916 wieder sehr schwere Polyarthrititis. Jetzt *Arthrit. chron. corae bilat.* und spondylitische Veränderungen (Rtg.). Pat. ist gegen Witterungseinflüsse

empfindlich. Um 1900 Hexenschuss und dann alljährlich mehrere Recidive. 1911 Isch. dx. Jetzt Recidiv. — Atrophie.

*Fall 67.* P. 43 Jahre alt, m. St. E. *Isch. dx.*

1891 *Luxationsfraktur im l. Fussgelenk.* Pat. hat mehrere *Gc.-Infektionen* durchgemacht: 1907 mit *Epidymit dx.*; 1918 mit *Rheumatismus* und schweren Affektionen im r. Hüftgelenk und beiden Metatarsalregionen; dort fortdauernde lokale Symptome. Gegen Witterungseinflüsse empfindlich; 1895 Hexenschuss. Jetzt Isch. dx., die im Zusammenhang mit dem Auftreten der r-seitigen Metatarsusaffektion im Sept. 1918 auftrat. Etwas beschränkte Beweglichkeit im r. Hüftgelenk.

*Fall 68.* L. 65 Jahre alt, w. Sabb.  $12\frac{1}{2}$ . *Isch. sin. recid. (altern).*

*Hochgradiger Plattfuss mit bedeutendem Aderbruch* an beiden Beinen. 1889 3 Monate bettlägerig wegen schweren *Gc-Rheumatismus*. 1892, 1894 und 1896 wegen *Salpingitis* behandelt; das letzte Mal der Uterus mit Adnexen extirpiert. — Seit 1889 Beschwerden von Müdigkeit und Schweregefühl im r. Bein. 1902 Krankenhauspflege wegen Schmerzen in der r. Hüfte. 1912 Isch. dx. 1913—1914 während 8 Monate im Krankenhaus wegen Ischiasrecidiv und Trombose im r. Bein. — 1914 Trombose im l. Unterschenkel. Jetzt seit 14 Tagen Isch. sin.

*Fall 69.* A. 30 Jahre alt, w. Sabb.  $29\frac{1}{4}$ . *Isch. sin.*

1908 *Salpingit-Peritonitis.* Extirpation des Uterus mit Adnexen. Erst nach 2 Jahren geheilt (Foecal-Fistel); dann *schwerer Bauchbruch.* 1914 schwerer *Gelenkrheumatismus*, von welchem sie niemals ganz geheilt wurde; lange Zeit im Krankenhaus. Jetzt sehr intensive Isch. sin., welche in Zusammenhang mit dem Aufflammen einer schweren Arthritis im l. Fussgelenk begann, das jetzt stark gerötet und geschwollen ist. — *Irradiationsschmerzen bis in den Fuss hinunter können durch passives Strecken des l. Armes hervorgerufen werden.*

*Fall 70.* L. 46 Jahre alt, m. St. E. *Isch. dx. recid.*

1892 (19 Jahre alt) bettlägerig 2 Monate, wegen *schweren Gc-Rheumatismus*, am schwersten im r. Knie lokalisiert. *Seitdem ist dieses Bein schwächer.* Starke Beschwerden in den Kniegelenken bei Wetterumschlägen. Die Gelenke sind immer steifer geworden. — Rechtseitiger *grosser Leistenbruch* mit Beschwerden beim Gehen; Operation 1894, aber Recidiv und neue Operation 1914. — Seit 1912 mehrmals Hexenschuss. 1914 Isch. dx.; 1915 Recidiv, nachdem Pat. nach einer überstandenen Pneumonie zu arbeiten versuchte. Im selben Jahre wieder Recidiv. Jetzt wieder Recidiv nach wie vor in demselben Beine.

*Fall 71.* S. 29 Jahre alt, w. Sabb.  $14\frac{1}{5}$ . *Isch. dx.*

1909 entzündliches rechtsseitiges *Hüftgelenkleiden* mit Schwellung. 1914 wieder Hüftgelenkschmerzen mit ischiasähnlichen Symptomen

an derselben Seite. 1916 *Polyarthrititis mit Fieber* und Recidiv Anfang 1919. Jetzt seit 14 Tagen Isch. sin. — Hüftgelenk o. B.

Fall 72. K. 53 Jahre alt, m. G. K.  $26\frac{1}{5}$ . Isch. sin.

Geringgradige doppelseitige *Varizen*. 1908 *schwerer Gelenkrheumatismus*, am schwersten im l. Knie und Fuss. Seitdem hat Pat. medial an dem l. Kniegelenk eine feste, elastische *Weichteilresistenz*<sup>1)</sup> gehabt. Die Resistenz hat an Grösse stark variiert und ist jetzt eigross und empfindlich. — Jetzt Isch. sin., die vor 2 Wochen mit Schmerzen in der Glut. reg. begann. D.  $26\frac{1}{6}$ ; die *Temperatur*, welche die ganze Zeit *subfebril* gewesen war, wurde d.  $25\frac{1}{6}$  afebril und zugleich damit war die Weichteilresistenz fast ganz verschwunden und die Ischias wesentlich besser. Deutliche Atrophie.

Fall 73. B. 21 Jahre alt, m. G. K.  $30\frac{1}{6}$ . Isch. dx. recid.

1917 *schwere Polyarthrititis*; seitdem Kontrakturen mit *Deformierung* der Zehen, auf der r. Seite stärker ausgeprägt. Pat. wird leicht müde in den Füßen. 1918 bettlägerig wegen rechtseitiger Ischias-symptome. Ist jetzt nach Beginn anstrengender Wehrpflichtsübungen wieder an Isch. dx. erkrankt.

Fall 74. B. 32 Jahre alt, w. Seraf.  $23\frac{1}{7}$ . Isch. sin.

1907 *Gelenkrheumatismus* in den Knie- und Fussgelenken: soll in »Rose im l. Unterschenkel« übergegangen sein, der geschwollen und gerötet war. Pat. hinkte danach ein paar Monate. Seitdem war *das l. Bein immer etwas schwächer als das rechte*; jenes ermüdete leicht und war oft geschwollen. Jetzt seit 14 Tagen Isch. sin. — Ausgeprägte *Scoliose*, die, wenn auch weniger hochgradig, schon seit langer Zeit vorhanden gewesen sein soll.

Fall 75. J. 22 Jahre alt, w. Sabb.  $6\frac{1}{3}$ . Isch. sin.

1913 *Schwere Polyarthrititis*. Danach während vieler Monate Schwierigkeit beim Gehen. Jan. 1913 Recidiv. D.  $27\frac{1}{2}$  im Zusammenhang mit *Temperatursteigerung* Schmerzen im Kreuz und der l. Hüfte. Dann Isch. sin. (afebril), weswegen Pat. jetzt behandelt wird.

Fall 76. P. 33 Jahre alt, m. Sabb.  $27\frac{1}{6}$ . Isch. sin.

1907 *schwerer Gelenkrheumatismus*. Seitdem besonders bei schlechtem Wetter Schmerzen im Rücken und in den Knie- und Fussgelenken. Isch. sin. seit d.  $24\frac{1}{5}$ . Während des Krankheitsverlaufs trat Schwellung in beiden Kniegelenken auf.

Fall 77. A. 24 Jahre alt, w. Prov.  $18\frac{1}{2}$ . Isch. sin.

Mässiger linksseitiger *Pes plano-valg.* 1907 *schwere linksseitige Fussverstauchung*. Seit mehreren Jahren im Frühling und im Herbst *rheumatische Schmerzen in den Gelenken*, so dass Pat. sich mehrere Tage still verhalten musste. — 1916 Hexenschuss; seitdem mehrere Male Recidive. Jetzt linksseitige Ischias, welche vor ungefähr 2 Monaten mit Hexenschuss begann.

<sup>1)</sup> Sehnenbentelaffektion?

Während der Krankheitszeit bekam Pat. starke Zahnschmerzen mit *Trigeminus-Neuralgie*. Während dieser Zeit verschwand der Ischias-schmerz, um, nachdem der Zahnschmerz aufgehört hatte, wieder aufzutreten. — *Neurose*.

### Gruppe 13. Hochgradige Varizen.

Fall 78. H. 42 Jahre alt, w. Prov. <sup>17</sup>/<sub>5</sub>. *Isch. dx. recid. (altern)*.

Varizen an beiden Beinen während vieler Jahre. Die Beine pflegten sehr anzuschwellen und die Pat. benutzte Binden die letzten 5 Jahre. 1914 Hexenschuss mit nachfolgender Ischias sin. Jetzt Isch. dx., welche mit Hexenschuss vor ungefähr einem Monat begann. Pat. setzt ihren letzten Ischiasanfall in Verbindung mit einer *Überanstrengung des r. Beines*, weil sie nach dem ersten Ischiasanfall das linke Bein schonen müsste.

Fall 79. E. 24 Jahre alt, m. Seraf. <sup>3</sup>/<sub>7</sub>. *Isch. dx.*

Seit mehreren Jahren *bedeutende Varizen* ohne Beschwerden an beiden Waden und in den Kniehöhlen. Vor einem Jahre schweres *Trauma gegen die r. Wade hin*: Schwellung, Empfindlichkeit und Missfärbung (grosses Hämatom?); bettlägerig 6 Wochen. Als Rest davon ist jetzt in derselben Wade eine langgestreckte unregelmässige *Verhärtung* von der Grösse einer Banane fühlbar. — Jetzt schwere Ischias dx., welche vor 4 Monaten in der Glut. reg. begann.

Fall 80. W. 60 Jahre alt, w. Sabb. <sup>18</sup>/<sub>6</sub>. *Isch. sin.*

*Doppelseitige Varizen* mit Schmerzen und geschwollenen Beinen seit langer Zeit. Bandagierte Beine seit 1896. Das l. Bein war das letzte Jahr schwächer; der l. Fuss hat die Neigung sich nach aussen zu biegen. Schmerzen im l. Bein seit ein paar Jahren. Jetzt Isch. sin. *Bedeutende Neurose*; letztes Jahr Nervenzittern u. ä.

Fall 81. A. 37 Jahre alt, w. Sabb. <sup>5</sup>/<sub>3</sub>. *Isch. dx.*

*Doppelseitiger Pes valg.* beim Gehen. *Kapselschlaffheit* im r. Kniegelenk (nicht im l.). 1896 *Verstauchung des r. Fusses*, seitdem ist dieser Fuss immer schwächer gewesen. Varizen am r. Bein seit Partus 1905 (23 Jahre alt), mit häufigen Beschwerden von Spannungsgefühlen. Jetzt Isch. dx., welche vor ungefähr 2 Monaten allmählich mit Schmerzern im Unterschenkel begann.

Fall 82. S. 38 Jahre alt, w. Sabb. <sup>6</sup>/<sub>3</sub>. *Isch. sin.*

Seit der Kindheit schwere *doppelseitige Varizen*, die an Grösse allmählich zugenommen haben und während der letzten 10—15 Jahre abends häufig grosse Schmerzen in den Waden verursacht haben. Der Aderbruch ist *mehr im r. Bein ausgesprochen*, welches seit vielen Jahren bedeutend angeschwollen und aus diesem Grunde fast unbrauchbar gewesen ist. Deshalb hat Pat. sich *mehr auf das l. Bein gestützt*. — Jetzt heftige Ischias sin., welche vor 3 Wochen im Rücken begann.

Fall 83. S. 41 Jahr. m. Seraf. <sup>11</sup> 2. Isch. sin.

Bedeutender einseitiger Aderbruch am l. Unterschenkel, auf der vorderen sowie auf der hinteren Seite (s. Fig. 6). Wurde erst 1906 in Zusammenhang mit einem Verheben entdeckt (28 Jahr alt). Seitdem hat Pat. keine anderen Beschwerden als eine gewisse *Müdigkeit*

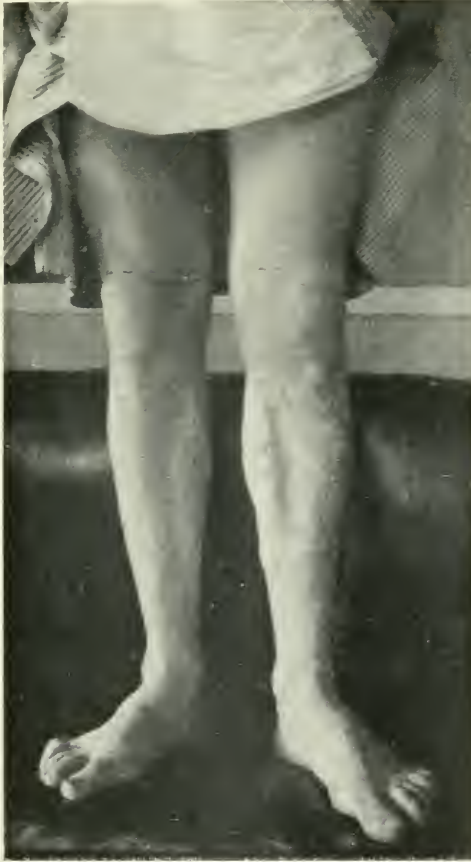


Fig. 6. (Fall 83.) Ischias sin. bei linkseitigen Varizen.

im l. Bein gehabt. Jetzt ziemlich heftige Ischias sin., welche vor einer Woche in der Glut. reg. begann. (Achillessehnenreflex. r. pos., l. negat.). — Ein Bruder geisteskrank.

Fall 84. K. 35 Jahre alt. m. Prov. <sup>4</sup> 7. Isch. sin.

Schwere einseitige Varizen am l. Bein. Wurde 1903 zum ersten Male bemerkt. Seit 1906 oft Schmerzen abends: in den späteren



Jahren bedeutende Anschwellung und Schmerzen; die Beine mussten bandagiert werden. Seit 1906 höchst bedeutende *Varicocele sin.*, die oft starke Schmerzen verursachte, welche gegen den Bauch ausstrahlten. Musste immer Suspensorium tragen. — Seit 1912 wiederholte Male Hexenschuss. Jetzt Isch. sin., welche mit Hexenschuss vor ungefähr 4 Wochen begann.

Fall 85. K. 35 Jahre alt, m. Sabb. <sup>14</sup> 5. Isch. dx.

*Varizen* an den Rückseiten beider Beine, an dem r. bedeutend. Dieser Aderbruch hatte das letzte Jahr geringgradige Beschwerden verursacht. Seit 2 Jahren etwas Rückenschmerzen, auf der r. Seite stärker. Jetzt Isch. dx., die im Kreuz vor 10 Tagen begann.

#### Gruppe 14. Andere Krankheitszustände.

Fall 86. D. 26 Jahre alt, w. M. <sup>15</sup> 2. Isch. sin.

1912 »Kinderlähmung«: wurde *im ganzen l. Bein gelähmt* und konnte sich 2 Monate nicht darauf stützen (Krankenhaus). Die Pat. musste dann ein halbes Jahr auf Krücken gehen. Darauf wurde sie gesund; pflegt nicht zu hinken, aber *das l. Bein war immer schwächer*. Wenn Pat. viel gegangen ist, und namentlich wenn sie schwere Lasten getragen hat, hat sie besonders abends »Zittern« und Schmerzen im Bein gehabt. Jetzt typische schwere Isch. sin., welche plötzlich vor <sup>1</sup> 2 Monaten begann (nach einer lang an dauernden Arbeit, wobei die Pat. stehen musste).

Von 1912 an sehr *nervös*. Letzte Menses vor 3 Monaten (Graviditas?). Atrophie.

Fall 87. W. 41 Jahre alt, w. Seraf. <sup>10</sup> 7. Isch. dx. recid. (bilat.).

*Konstitutionelle statische Schwäche*: Pat. konnte erst mit 4 Jahren gehen. Vermied immer, viel zu gehen; sie hat die Beine nicht steuern können, denn diese sind *seit der Kindheit immer zu schwach für den grossen Körper gewesen*. Schwache Fussgelenke, die sich leicht biegen. Bedeutende *Kapselschwäche* in beiden Kniegelenken; an der r. Seite mit deutlichen Anzeichen zu *Genu recurvat*. Aderbruch an den Rückseiten beider Beine. — In der Mittellinie unter dem Nabel eine grosse Narbe nach einer *Operation wegen Eierstockinfl.* 1908. Hatte vorher ein Jahr Empfindlichkeit im Bauch und Schmerzen nach dem Rücken ausstrahlend. Doch hatte Pat. lange vorher »Muskelrheumatismus« und Schmerzen in beiden Beinen. 1915 Isch. bilat. princip. dx., die mit Hexenschuss begann. Jetzt schwere Isch. dx., die mit Hüftschmerzen vor einer Woche begann. Temperat. in Zusammenhang damit etwas *subfebril*. *Neurose*.

Fall 88. H. 54 Jahre alt, w. M. <sup>17</sup> 12. Isch. sin. recid.

*Konstitutionelle statische Schwäche*: Die Beine seit der frühesten Kindheit an (»englische Krankheit«) »*viel zu schwach für ihren schweren Körper (Obesitas)*. Lernte spät gehen; konnte während der

Schulzeit mit den Kameradinnen nicht Schritt halten, denn bei der geringsten Veranlassung fiel sie in Folge der Schwäche in den Beinen hin. *Kapselschlaffheit* in beiden Kniegelenken. *Pes valg. bilat. præcip. sin.* (Plattfusseinlagen »um die Beine zu stärken« waren verordnet worden). — Bedeutender doppelseitiger *Aderbruch*, seit dem Partus vor 31 Jahren (23 Jahr alt), mit »beginnender *Thrombose im r. Bein*« vor 15 Jahren. Um 1904 Isch. sin. mit Schmerzen ein ganzes Jahr hindurch. 1909 schwere l.-seitige *Fussverstauchung*; 6 Wochen bettlägerig. Seitdem Rheumatismus im Fussgelenk mit Schmerzen längs des Beines. Nach 1914 ständige Perioden von Schmerzen im Rücken und in der Hüfte sowie das l. Bein hinunter. Jetzt seit 9 Wochen schwere Isch. sin., welche im Rücken begann. — Behauptet seit der Kindheit *nervös* zu sein.

*Fall 89.* B. 16 Jahre alt, w. Seraf.  $\frac{6}{3}$ . *Isch. sin.*

*Konstitutionelle statische Schwäche: Obesitas*; bedeutendes *Genu valgum præcip. sin.*; *doppelseitiger Plattfuss* mit hochgradiger Valgusstellung am l. Fuss, so dass sie die beiden letzten Jahre beinahe hinkte. Bei Ziehen im l. Beine (nicht im rechten) sowohl subjektiv als auch objektiv *Glappen im Hüftgelenk* (Rtg. o. B.).

1916 *Erytema nodosum*, einen Monat bettlägerig. Seit 1917 periodischer Schmerz im l. Hüftgelenk. Jetzt Ischias sin., nachdem Pat. in letzter Zeit viel Treppen gestiegen ist. *Neurose*.

*Fall 90.* B. 24 Jahre alt, m. Seraf.  $\frac{20}{1}$ . *Isch. sin.*

1903 *r. Unterschenkelbruch*; seitdem niemals Beschwerden. Im Mai 1918 »*Blutvergiftung*« im l. Bein mit Abscess in der Kniegelenksgegend (Incision mit übriggebliebener 8 Centimeter langer Narbe) und Anschwellungen in der Leistengegend. Hinkte und hatte Beschwerden durch Eiterfluss bis Johannis. Im Juli 1918 schwerer Hexenschuss mit Schmerzen, welche den  $\frac{28}{12}$  sich auf das ganze l. Bein verbreiteten. — Etwas *nervös*, eine Schwester »sehr nervös«.

*Fall 91.* G. 29 Jahre alt, m. G. K.  $\frac{25}{3}$ . *Isch. sin.*

1917 schwerer *traumatischer Schaden (Periostitis?) am Unterschenkel*; hinkte mehrere Monate.

Im Nov. 1918 schwere Influenza mit *Neurose*. Dann bettlägerig zu Hause, wobei eine Geschwulst (nach ärztlicher Aussage *Thrombose*) auf der vorderen Seite des l. Oberschenkels entstand. Jetzt typische Isch. sin., nachdem Pat. vor 19 Tagen versucht hatte, seinen Wehrpflichtsdienst wieder aufzunehmen.

## Gruppe 15. Ohne nachgewiesene wesentliche Veränderungen.

*Fall 92.* M. 45 Jahre alt, m. Sabb.  $\frac{31}{3}$ . *Isch. sin. lev.*

Mässiges *Genu valgum*. Ziemlich leichte Ischiassymptome seit 2 Wochen.

*Fall 93.* A. 56 Jahre alt, m. St. E.  $^{20}/_6$ . *Isch. dx.*

Mässiges Genu valgum. Wiederholte Male im Krankenhause wegen *Alcoholism. chron.* und »chronischen Rheumatismus». Jetzt *Isch. dx.*, die mit Rückenschmerzen begann.

*Fall 94.* B. 28 Jahre alt, m. Sabb.  $^6/_3$ . *Isch. bilat. levis.*

Mässiges Genu valgum. Erkrankte vor 12 Tagen mit Schmerzen in den Hüften und Waden. *Lasègue* negat. Später etwas steif im Rücken.

*Fall 95.* P. 63 Jahre alt, w. Sabb.  $^{11}/_4$ . *Isch. dx. recid.*

Um 1905 4 Wochen bettlägerig wegen eines Leidens mit Schmerzen in beiden Beinen (*Polyarthritiss?*). 1913 *Isch. dx.* Jetzt wieder *Isch. dx.*, welche mit Hüftschmerzen vor einer Woche begann. Ausgeprägte neuritische Symptome mit Atrophie. (Keine Rtg.)

*Fall 96.* R. 40 Jahre alt, m. Sabb.  $^{29}/_4$ . *Isch. sin. recid.*

Seit ungefähr 1912 einige Male Hexenschuss. Der Oberkörper pflegte beim Gehen etwas vorgebeugt zu sein. 1917 Hexenschuss mit nachfolgender *Isch. sin.* Jetzt wieder *Isch. sin.* seit 6 Wochen nach einem Hexenschuss. Rtg. an der Lendenwirbelsäule o. B. (Keine Rtg. an den Hüftgelenken.)

*Fall 97.* P. 44 Jahre alt, m. Sabb.  $^1/_6$ . *Isch. sin. recid. (altern).*

1910 operiert wegen *Enddarmfistel* mit langwierigen Beschwerden. Mässiger Plattfuss. Seit 1902 3 Male Hexenschuss. 1917 *Isch. dx.* Jetzt *Isch. sin.* Hüftgelenken: Rtg. o. B.

*Fall 98.* S. 38 Jahre alt, m. Seraf.  $^{19}/_6$ . *Isch. dx.*

Jetzt *Isch. dx.*, die in der Glut. reg. begann vor 2 Monaten. Spastische Pat.-refl. sowie Pat.-klonus am r. Bein. Fehlender Fusssohlenreflex. Auf der l. Seite normale Reflexe.

*Fall 99.* V. 23 Jahre alt, m. Sabb.  $^{24}/_2$ . *Isch. sin.*

1915 doppelseitige Hodengeschwulst, die ge.verdächtig schien, aber schliesslich doch als von parotitischer Herkunft angesehen wurde; indes keine Parotidgeschwulst.  $^1/_2$  Jahr später Schmerzen während des ganzen Winters unter der Scapularregion. Im Jan. 1918 Schmerzen im Rücken; deswegen bettlägerig. Jetzt *Isch. sin.*, die im Kreuz begann.

*Fall 100.* A. 18 Jahre alt, w. Sabb.  $^{28}/_6$ . *Isch. sin.*

Deutliche Kapselschlaffheit im l. Kniegelenk. 1918 eine Periode von lästigen Gefühlen hinten am l. Knie. Jetzt seit 5 Wochen *Isch. sin.*, welche mit Hexenschuss begann. *Temp. subfebril.* — Pat hat eine sehr erhebliche, allem Anschein nach, funktionelle Kyfose in der Lendenregion. Rtg. hier o. B.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über diejenigen in meinem Material nachgewiesenen Veränderungen, welche meiner Anschauungsweise gemäss als ätiologische Momente beim Entstehen der Ischias gedacht werden können. Aus dieser Tabelle kann die Zahl der zu jeder Gruppe gehörigen Fälle, wie sie mein Material bietet, abgelesen werden. Wie oben gesagt, sind die verschiedenen Fälle nach der Art der »hauptsächlichsten« nachgewiesenen Veränderungen gruppiert worden. In derselben Tabelle ist auch (eingeklammert) die Zahl derjenigen Fälle angeführt worden, bei welchen ausser der »hauptsächlichsten« Veränderung auch andere Veränderungen oder Krankheitszustände (»Kombinationsveränderungen«) nachweisbar waren.

Tabelle.

Gruppe	»Hauptsächliche« Veränderungen und Krankheitszustände	Zahl der Fälle
1.	Neubildungen (der Wirbelsäule 1, der Sacro-lumb. reg. 1., der Glut. reg. 1) . . . . .	3 (0)
2.	Veränderungen an der Wirbelsäule. (Spondylit. deform. 4, organische Scoliose 3 (1), Fraktur (?) 1.) . . . . .	8 (1)
3.	Veränderungen im Becken und seiner Umgebung: Salpingitis gc. 2 (3), Appendicit. graviss. (mit Hernia postoperat) 1	3 (3)
4.	Veränderungen der Hüftgelenke: Coxarthrit. chron. 9 (1), acut. 2 . . . . .	11 (1)
5.	Fraktur im Oberschenkelbein . . . . .	2 (1)
6.	Kniegelenkleiden: Gonitis chronica 3 (2), traumatische Affektionen 11 (0) . . . . .	14 (2)
7.	Hochgradiges Genu valgum und varum . . . . .	4 (3)
8.	Hochgradige Kniegelenkschlaffheit mit Genu recurvatum .	4 (1)
9.	Traumatische Fusschäden: Luxationsfraktur 3, Calcaneusfractur (1), Recidivierende schwere Verenkungen 1 (2), andere Schäden 1 (1) . . . . .	5 (4)
10.	Hochgradiger Plattfuss mit Insuff. pedis. . . . .	8 (2)
11.	Fussmissbildungen mit Insuff. pedis. . . . .	3 (1)
12.	Polyarthrit. gonorrh. 4, rheumat. 8 (2) . . . . .	12 (2)
13.	Hochgradige Varizen . . . . .	8 (5)
14.	Andere Krankheitszustände: Kinderlähmung 1, Konstitutionelle statische Schwäche 3 (1), Septische Affektionen n. ä. 2 (4) . . . . .	6 (5)
15.	Ohne nachgewiesene wesentliche Veränderung . . . . .	9
Summa		100 (31)



Ausser diesen Veränderungen und Krankheitszuständen waren auch folgende in den Krankengeschichten verzeichnet:

Hernia inguinalis magna (2), Varicocele permagna 1, Epididymit. gc. (1) .	(4)
Mässiger Plattfuss . . . . .	(5)
Erythema nodosum . . . . .	(3)
Mässige Varizen . . . . .	(6)
Unterschenkelfraktur an der gesunden Seite . . . . .	(3)
Obesitas . . . . .	(5)
Neurose . . . . .	(23)

Der Kürze wegen werde ich in dem Folgenden die 91 Fälle in den 14 ersten Gruppen, wo Veränderungen der in Frage stehenden Art nachgewiesen sind, als »positive» bezeichnen, zum Unterschiede von den »negativen» Fällen in der Gruppe 15.

Von den 100 Fällen waren 39 weiblichen und 61 männlichen Geschlechtes. Was das Alter der betr. Patienten anbetrifft, so kamen 6 Fälle auf das Alter unter 20 Jahren, 45 auf das Alter zwischen 20 und 40, 40 auf das Alter zwischen 40 und 60 und 9 Fälle auf das Alter über 60 Jahren. In 90 Fällen war die Ischias einseitig und in 10 Fällen doppelseitig (oder alternierend), in 32 von 100 Fällen war die Ischias recidivierend; und von diesen Recidiven waren nur 5 von alternierender Lokalisation.

Bei den 91 »positiven» Fällen im Material waren die »hauptsächlichsten» Veränderungen in 58 Fällen von doppelseitiger oder medianer Lokalisation; in den übrigen 33 Fällen waren diese Veränderungen einseitig.

Von den Veränderungen und Krankheitszuständen, die in der Tabelle eingeklammert angeführt sind (»Kombinationsveränderungen») waren die meisten von derselben Grundkrankheit wie die »hauptsächliche» Veränderung in demselben Falle abhängig. So kamen z. B. Salpingitis mit Polyarthrits gonorrhoeica, Varicocele mit Varizen, Varizen mit statischen Anomalien und statische Anomalien mit »konstitutioneller statischer Schwäche» kombiniert vor, u. s. w. In den Fällen, wo sich selbständige und einseitige Kombinationsveränderungen vorfanden, waren auch diese in der Regel auf der erkrankten Seite lokalisiert. Als Ausnahme von dieser Regel will ich aber besonders auf eine Oberschenkel-Fraktur und 3 Unterschenkel-Frakturen hinweisen, welche alle auf der gesunden Seite lokalisiert waren.



Die erste Frage, die es hier zu lösen gilt, ist natürlich die, in wie weit die Veränderungen und Krankheitszustände, welche in den oben beschriebenen Fällen objektiv oder anamnestisch nachgewiesen sind, einen ätiologischen Zusammenhang mit den in diesen Fällen vorkommenden Ischias-Erkrankungen haben, oder ob die gefundenen Veränderungen nur als zufällige Kombinationen anzusehen sind. Ich will da von Anfang an als meine Ansicht hervorheben, dass wenigstens in den meisten der als »positiv« bezeichneten Fälle, die »hauptsächlichsten« Veränderungen in einem gewissen Zusammenhang mit den Ischiassymptomen stehen. Vor allem scheint mir die bedeutende Anzahl von 91 »positiven« (von 100) untersuchten Fällen so beachtenswert, dass schon aus diesem Grunde ein gegensetzliches Verhältnis unwahrscheinlich wäre. Um diese Behauptung stärker zu stützen, wäre eigentlich eine statistische Untersuchung erforderlich über die Häufigkeit der in Frage stehenden Veränderungen bei versch. Geschlechtern, Altersperioden und Berufsgruppen. Bisher habe ich keine Gelegenheit gehabt, ein solches Material zu sammeln. Ich stütze mich allein auf eine allgemeine Auffassung, zu der ich dadurch gekommen bin, dass ich in den letzten Monaten meine Aufmerksamkeit auf die hierhergehörenden Verhältnisse richtete. Nur hinsichtlich der Männer im wehrpflichtigen Alter, hatte ich Gelegenheit, in Zusammenhang mit Untersuchungen über Lumbago ein grösseres statistisches Material zu sammeln, welches in dieser wie in mancher anderen Hinsicht, mir in hohem Grade meine ganze Auffassung betreffs der Ischias und deren Patogenese zu stützen scheint. Was indessen die Untersuchungen über Lumbago betrifft, so möchte ich auf eine künftige Arbeit hinweisen.

Der allgemeine Eindruck, dass die Anzahl der »positiven« Fälle bemerkenswert gross ist, wird noch mehr gestützt, wenn man bestimmte einzelne Gruppen näher betrachtet. So dürfte ohne weiteres zugegeben werden, dass das Vorkommen von 14 grösstenteils sehr schweren Kniegelenksaffektionen, 11 Fällen von Hüftgelenksaffektionen, 12 Fällen von Polyarthritis und 8 Fällen von bedeutenden Varizen von 100 Fällen dafür sprechen, dass wenigstens diese Veränderungen etwas mit der gleichzeitig vorhandenen Ischias-Krankheit zu tun haben. In Betreff der beiden letztgenannten Kategorien fällt es noch mehr in die Augen, wenn man berücksichtigt, dass ausser den ge-

nannten 12 bzw. 8 Fällen von Polyarthrit und Varizen, diese Krankheiten, wenn auch oft in leichter Form (hierher rechne ich auch Erythema nodosum), als Kombinationveränderungen in 5 bzw. 11 Fällen vorkamen. Als besonders bemerkenswert muss auch hervorgehoben werden, dass im Material nicht weniger als 6 Fälle (12, 13, 66, 67, 68, 69) sind, wo die hauptsächlichste Veränderung *gonorrhöischer Natur* war. Hierzu kommt auch der Fall 87, wo eine Komplikation (»Eierstockentzündung«) von wahrscheinlich gonorrhöischer Natur vorkam. Auch Fall 70 war wahrscheinlich gonorrhöischen Ursprungs.

Betreffend die Gruppe, deren Fälle unter der Bezeichnung *hochgradiger Plattfuss* zusammengefasst sind, fällt es mir auf, dass die Anzahl 8 hierbei doch bemerkenswert gross ist. Was in diesen Fällen am meisten in die Augen fällt, ist aber, ausser dem Grade der Veränderung, der Umstand, dass dieser so gut wie in allen Fällen, mit Symptomen von Insuff. pedis kombiniert war. In einem Teil der Fälle waren übrigens die *Veränderungen relativ von so seltener und eigener Art*, dass schon dieses zu dem Gedanken führen musste, dass ein Zusammenhang mit der Ischias-Erkrankung vorliege. Dies war z. B. der Fall bei allen 4 in der Gruppe von Genu recurvatum aufgezählten Fällen, von welchen sich ein Fall in *Fig. 3 (Fall 46)* abgebildet findet. Dasselbe war der Fall bei den meisten der übrigen in den Abbildungen wiedergegebenen Fällen, wobei ich besonders auf die Fussmisbildungen bei *Fall 63 (Fig. 5)*, den Leistenbruch nach einer gangränösen Appendicitis im *Fall 14 (Fig. 1)* und die schwere Fraktur im Kniegelenk mit Auswärtsrotationsstellung des Unterschenkels bei *Fall 28 (Fig. 2)* aufmerksam machen will. Auch die im Fall 26 und 27 angeführten Femurfrakturen und die konstitutionellen statischen Schwächezustände in Fall 87 und 88 sind ja keineswegs als gewöhnliche Krankheitszustände zu betrachten.

Was mir indessen am meisten dafür zu sprechen scheint, dass das Vorkommen der erwähnten Veränderungen bei den Ischiaskranken in meinem Material nicht zufälliger Natur sei, ist indessen der Umstand, dass die *Ischiassymptome eine auffallende Gleichseitigkeit mit den in Frage stehenden Veränderungen aufweisen*. In all den 33 positiven Fällen, wo die Veränderungen einseitig waren, waren auch die Ischiassymptome einseitig und zwar auf derselben Seite wie die Veränderungen lokalisiert; wo aber doppelseitige Veränderungen vor-

kamen (in 58 Fällen), war allerdings gewöhnlich (in 52 Fällen) die Ischias einseitig, aber in den zahlreichen Fällen, wo die Veränderungen ungleich stark auf beiden Seiten ausgesprochen waren, war die einseitige Ischias in der Regel auf der Seite lokalisiert, wo sich die schwereren Veränderungen befanden. Von dieser Regel kamen aber einzelne Ausnahmen vor, wie z. B. Fall 44 und Fall 82. Auf die auf der gekreuzten Seite lokalisierten als Kombinationsveränderungen angesehenen Beinfrakturen im Fall 2, 58, 90 und 67 will ich weiter unten zurückkommen. In den 9 Fällen wo Ischias wiederum bilateral oder alternierend war, waren die Veränderungen stets doppelseitig (oder median, wie bei Spond. deformans).

Ein weiterer wesentlicher Stützpunkt für die Auffassung, dass ein Zusammenhang zwischen den oben behandelten Veränderungen und der Ischiaserkrankung wenigstens in den meisten meiner »positiven« Fälle wirklich bestand, sehe ich in dem Umstande, dass, wenn man Rücksicht auf den ganzen, in vielen Fällen sehr langwierigen Krankheitsverlauf nimmt, mit allen den in der Anamnese vorkommenden Recidiven sowohl von Ischias als den mit dieser Krankheit equivalenten Anfällen von Lumbago und ischiasähnlichen Zuständen (s. u.), *die- ser ganze Verlauf von dem Grade und von der Zeit des Auftretens der in Frage stehenden Veränderung abzuhängen scheint*. Auf dieses Kapitel werde ich in dem Folgenden zurückkommen; ich will hier nur darauf hinweisen, dass in all den positiven Fällen (mit Ausnahme von Fall 54), wo Ischias recidivierend war, auch die Veränderungen relativ ernst und andauernd waren. Die Krankheit schien gleichfalls im allgemeinen eine geringere Tendenz chronisch zu werden in solchen Fällen zu haben, wo die Veränderungen relativ unbedeutend waren.

Man könnte indessen sich möglicherweise denken, dass sich durch Zufall in meinem Material ungewöhnlich viele derartige Fälle gehäuft haben, die ich »positiv« nenne. Das ist natürlich a priori höchst unwahrscheinlich, da es sich um ein verhältnismässig grosses Material handelt. Aber eine solche Behauptung steht ausserdem im Widerspruch zu *einer alten Erfahrung*, die übrigens in erheblichem Grade geeignet ist dafür zu sprechen, dass ein Zusammenhang zwischen den in Frage stehenden Veränderungen und der Ischias wirklich besteht. Es liegt nämlich eine durch sehr lange Zeit hindurch

gesammelte Erfahrung in Betreff der Ischias vor, welche bestimmt für die Richtigkeit meiner Annahme spricht. Diese Erfahrungen haben nämlich gezeigt, dass Ischiadicus-Neuralgien so oft in Zusammenhang mit gewissen (pathologischen) Zuständen vorkommen, dass *eine Menge von Forschern schon seit lange ihnen ätiologische Bedeutung zuerkannt haben*. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu machen, will ich hier folgende Krankheitszustände anführen, welche von einer Reihe von Forschern in verschiedenen Handbüchern und in der Literatur als Ursachsmomente für Ischias angeführt worden sind: Neubildungen in der Wirbelsäule und im Becken sowie auch in den nahebei liegenden Weichteilen; Schwangerschaft, Abscesse und Exudate verschiedener Art in den ebengenannten Körperteilen; Spondylitiden und Coxitiden, sowie Kniegelenkaffektionen verschiedener Art; Frakturen der Wirbelsäule, des Beckens und des Oberschenkelbeins; Hüftgelenkluxationen; ferner Varizen in den Venen des Beckennetzes, der Hämorrhoidalregion und der unteren Extremitäten; gewisse Verletzungen, z. B. nach Amputationen, Aderlässen und schweren Entbindungen, und schliesslich Plattfuss. Ferner hat man bei den Untersuchungen und in den Anamnesen so häufig Gelenkrheumatismus, Gicht und gonorrhoeische Affektionen sowie Tabes, Obesitas und Neurose nachweisen können, dass man oft annimmt, auch diese Zustände könnten für die Entstehung der in Frage stehenden Neuralgien von Bedeutung sein. In welchem Grade alle diese Ursachsmomente bei der Ischias gewöhnlich sind, bekommt man durch die Literatur keine bestimmte Auffassung. Dies scheint mir hauptsächlich darauf zu beruhen, dass, da eine einheitliche Erklärung der ätiologischen Bedeutung all dieser Momente unmöglich ist, die meisten Forscher nur einige derselben als Ursachsmomente einer Ischias anerkennen. Hierbei sind verschiedene Forscher dazu gekommen, als besonders wichtig gewisse Arten von Veränderungen anzusehen, wie z. B. *Malum coxae senile* (PETRÉN u. a.), Varizen (QUÉNU, REINHARDT u. a.), Gelenkrheumatismus (HEIMANN), Gicht (KAPPER), gonorrhoeische Affektionen (LESSER, »Ischias gonorrhoeica«), Plattfuss (PAL), Neurasthenie (JENDRASIK), u. s. w.

Wie erwähnt, ist es eine Streitfrage, in welcher Ausdehnung man allen den oben genannten Veränderungen ätiologische Bedeutung für das Entstehen einer Ischias zuerkennen soll, wel-



che dann als »secundäre« od. »symptomatische«, zum Unterschiede von der »primären« oder »idiopathischen Ischias« bezeichnet wird. Viele Forscher meinen nämlich, dass einige der in Frage stehenden Veränderungen nicht der Entstehung von »wirklichen Ischiassymptomen« zu Grunde liegen können. Hierbei ist indessen zu bemerken, dass die Symptome, welche z. B. durch Kniegelenkaffektionen, Varizen, Plattfuss u. s. w. hervorgerufen werden können, jedenfalls als »ischiasähnliche« anerkannt werden. In den Handbüchern werden daher solche Veränderungen gewöhnlich nicht als ätiologische Momente angeführt, sondern als Krankheitszustände, welche bei der Differentialdiagnose wesentliche Schwierigkeiten bieten. Die Auffassung von dem, was im einzelnen Falle »Fehldiagnose« genannt werden soll, wird dadurch ausserordentlich schwankend; ja, gewisse Forscher (ALEXANDER u. a.) gehen so weit, dass sie die Symptome sämtlicher sogen. secundärer Ischiasformen nur für »ischiasähnliche« und nicht für »wirkliche Ischiassymptome« ansehen. Hierzu will ich als meine Erfahrung hervorheben, dass obgleich die neuralgischen Symptome z. B. bei einer Spondylitis deformans oder bei einer Arthritis coxae mit Hinblick auf die Lokalisation *gewöhnlich* von dem typischen Ischiasbilde abweichend sind, sie trotzdem *oft* mit diesem Bilde vollkommen übereinstimmend sein *können*. Dieser Meinung scheinen auch, wenigstens in Betreff der letzterwähnten Veränderungen, die meisten Forscher zu sein. Insbesondere hat PETRÉN betreffs des Malum coxae senile hervorgehoben, dass die mit dieser Veränderung oft kombinierte Ischias typischen Charakter besitzen kann. Es scheint mir auch keinen Sinn zu haben, wenn man, wie es z. B. ALEXANDER tut, die Diagnose Ischias z. B. bei einer Coxarthritis als Fehldiagnose zu charakterisieren, denn, wenn auch dabei das Grundübel vielleicht übersehen worden ist, kann doch die allezeit symptomatische Diagnose Ischias richtig sein.

Wenn man indessen einen bestimmten Unterschied zwischen »wirklicher Ischias« und »ischiasähnlichen Symptomen« machen will, so muss natürlich der wirkliche Krankheitsbegriff der Ischias symptomatisch scharf begrenzt und definiert werden. Jeder, der in der Praxis und in der Literatur die in Frage stehende Krankheit genauer studiert hat, wird indessen finden, dass eine solche Abgrenzung vollkommen unmöglich ist. *Ischias ist nämlich ein rein symptomatischer Begriff, der sich nicht*



*scharf abgrenzen lässt, weder in Hinblick des Grades, oder der Lokalisation, noch der Art der Symptome.* Auch wenn die neuralgischen Schmerzen, welche an Intensität erheblich schwanken können, gewöhnlich hauptsächlich den grössten Teil des Ischiadicusgebietes affizieren, so können doch sehr oft auch andere Nervengebiete angegriffen sein (z. B. die Lumbalregionen), und ebenso oft ist nur ein Teil des Nervus ischiadicus affiziert. Durch das Studium meiner Fälle bin ich auch davon vollkommen überzeugt worden, dass auch gegenüber den neuritischen Symptomen irgend eine scharfe Grenze nicht existiert, und dass das Vorfinden derartiger Symptome nur als eine graduelle Variation anzusehen ist. Gegenwärtig scheint man auch immer mehr geneigt zu sein, dies anzuerkennen. Man wird weiter bei genauer Beobachtung finden, dass sich ebenso wenig zwischen den neuralgischen Symptomen einerseits und gewissen myitischen, myalgischen und nervösen Symptomen andererseits eine scharfe Grenze ziehen lässt. Wie unmöglich eine Trennung der echten Ischias von ischiasähnlichen Symptomen von ätiologischem Standpunkte aus ist, dürfte übrigens am besten aus dem Umstande hervorgehen, dass ein und derselbe Ischiasfall, je nach den verschiedenen Stadien der Krankheit, teils »muskelrheumatische«, teils »ischiasähnliche« und teils »wirkliche« Ischias-symptome aufweist. Es scheint mir klar, dass man hierbei mit Variationen von hauptsächlich gradueller Art zu tun hat.

Dass trotzdem die Diagnose Ischias gewöhnlich einem besonders charakteristischen und sogar nur mit Hilfe anamnestischer Angaben leicht diagnostizierbaren Krankheitsbilde entspricht, soll nicht geleugnet werden. Aber es ist auch ganz offenbar, dass, wenn man das Krankheitsbild nur »ischiasähnlich« findet, man deshalb nicht das Recht hat, irgend welche Schlussfolgerungen hinsichtlich einer von der »wirklichen« Ischias verschiedenartigen Ätiologie zu ziehen.

Nach dieser Klarlegung glaube ich mit Bestimmtheit sagen zu können, dass nach der Literatur auch die Erfahrungen zeigen, dass Ischiassymptome, seien sie nun »wirkliche« oder »ischiasähnliche«, oft vorzukommen pflegen in Zusammenhang mit einer Reihe von gerade solchen Veränderungen, wie sie in meinem Ischiasmateriale vorgekommen sind.

Ich habe indessen *auch durch andere Untersuchungen* zu ermitteln versucht, in welchem Masse solche Veränderungen, wie ich sie oben besprochen habe, bei Ischias gewöhnlich sind.

Mit liebenswürdiger Erlaubnis der Professoren I. HOLMGREN und H. C. JACOBÆUS habe ich nämlich die Journalnotizen derjenigen Patienten studiert, welche während der letzten 10 Jahre im Serafimerlazarett unter der Hauptdiagnose Ischias gepflegt waren. Deren Zahl betrug 162; indessen fanden sich nur über 77 von diesen Fällen ausführlichere Journale; über die übrigen 85 Fälle waren nur sogen. »Assistentjournale« (d. h. weniger ausführliche) vorhanden. In diesem Material fanden sich unter den 77 erstgenannten Fällen 36, und unter den übrigen 85 Fällen 16 »positive« Fälle. Die Veränderungen und Krankheitszustände, die in den Krankengeschichten dieser 52 Fälle verzeichnet waren, will ich hier nur aufzählen: Weichteilstumor in der Lumbalregion 1, Fraktur der Wirbelsäule 3, Spond. deform. 4, Appendicitis gangränosa (schwere) 2; Bruch mit grossen Beschwerden 2; Salpingitis 2; Coxarthrit. deform. 3; tuberculöse Coxit. 1, Femurfraktur 1, Kniegelenkleiden 6, schwere Fussverletzungen 2 (von welchen 1 Calcaneusfraktur); Plattfuss 2; Fussmissbildung 1; konstitutionelle statische Schwäche 1; Polyarthrit. 11 (davon 2 (3?) gonorrhöisch); Varizen 9 und Blutvergiftung 1. — In einer beachtenswert grossen Anzahl von Fällen (im ganzen Material) fanden sich ausserdem noch Notizen über neurotische, hysterische und psychotische Zustände. — In diesem Zusammenhange will ich auch auf 2 Fälle (ausser meiner Kasuistik) hinweisen, die ich beobachtet habe. In dem einen Falle trat Ischias bei einem Patienten mit ausgeheilter Coxitis tuberculosa auf; in dem andern erkrankte der Pat. ein paar Jahre nachdem er von einem sehr langdauernden Typhus mit äusserst schwerem Decubitus am Kreuz (grosse fortbestehende Narben) genesen war.

Wenn man bei der Beurteilung des Materials Bezug darauf nimmt, dass bei Ischias die Anamnese im allgemeinen nicht besonders genau zu sein pflegt, und dass ausserdem die Aufmerksamkeit gewöhnlich nicht auf die hier in Frage stehenden Verhältnisse gerichtet war, scheint mir *auch dieses Material eine gewisse Stütze für meine oben angeführte Auffassung* zu liefern, umsomehr als in keinem der 52 positiven Fälle weder die Lokalisation, noch die Zeit des Auftretens der Veränderungen der Annahme widersprach, dass ein ursächlicher Zusammenhang mit der vorhandenen Ischias vorliegen könnte.

Wenn man auch zugibt, dass einerseits in vielen von meinen »positiven« Fällen die nachgewiesene Veränderung eine mit der

Ischiaskrankheit nur zufällige Kombination sein kann und andererseits, dass in einzelnen Fällen ausser den nachgewiesenen Veränderungen vielleicht eine noch wichtigere Veränderung sich vorfinden könnte, die aber von mir nicht diagnostiziert ist (z. B. eine Spondylit. deform.), so *scheint es mir doch nach den obigen Erörterungen offenbar, dass, wenigstens in den meisten meiner »positiven« Fälle, die nachgewiesenen Veränderungen ätiologische Bedeutung gehabt haben müssen.*

Die nächste Frage wird dann natürlich folgende sein: *In welcher Weise ist es denkbar, dass alle diese verschiedenen Veränderungen und Krankheitszustände zu Ischiadicusneuralgien Anlass geben können?*

Die Anschauungsweise, welche sich wie ein roter Faden durch die Neuralgielehre zieht, gründet sich bekanntlich darauf, dass, wenn Reizsymptome in dem ganzen Verzweigungsgebiet eines gewissen Nerven auftreten, man annehmen muss, dass entweder alle die dem in Frage stehenden Gebiete zugehörigen Nervenverzweigungen auf irgend eine Weise pathologisch verändert sind, oder dass man es mit einem Reiz infolge eines Druckes auf einen so proximalen Punkt des Nervenstammes zu tun hat, dass man sich denken könnte, dass der Nerv an diesem Punkte Nervenfasern des ganzen gereizten Gebietes enthalte. Betreffs der (»sekundären«) Ischias ist man auch allgemein der Meinung, dass die Ischiadicusneuralgien bei einer Menge von Neubildungsprozessen, Wirbelsäulenaffektionen, Entzündungsprozessen im Becken und dessen Umgebung, Schwangerschaft u. ä., durch einen derartigen Druck hervorgerufen werden. Wenn man auch bei vielen dieser Prozesse Grund hat anzunehmen, dass ein Druck wirklich existiert, so ist dies aber für die meisten Fälle nicht bewiesen, wenigstens nicht, dass man es mit einem hochgradigeren Druck zu tun hat, als es bei einer Menge von anderen Zuständen, welche keine Neuralgie mit sich bringen, der Fall ist. Weiter *ist oft die Lage der pathologischen Veränderungen keine derartige, dass sie zur Annahme eines auf den Nervenstamm selbst wirkenden Druckes berechtigt*, und wenn dies auch der Fall ist, so ist oft die Lokalisation nicht eine derartige, welche vorausgesetzt werden müsste, um die Ausbreitung der neuralgischen Symptome zu erklären. Besonders dürfte die dabei so gewöhnliche Ausbreitung der Neuralgien bis zu der Lumbal-

region bei der Erklärung wesentlichen Schwierigkeiten begegnen. Hierzu kommt weiter, dass die Ischiasschmerzen bei den genannten Zuständen oft allmählich aufhören können, obgleich die Veränderungen die gleichen bleiben oder sogar fortschreiten. Nicht einmal bei der Spondylitis deformans sind diese Verhältnisse klargelegt, wie z. B. KAHLMEYER u. a. hervorgehoben haben. Pat. — anatomische Untersuchungen haben ja sogar gezeigt, dass auch bei ziemlich hochgradigen derartigen Veränderungen genügend Platz für die Nervenstämmen vorhanden ist. Noch unerklärlicher liegen die Verhältnisse z. B. bei Salpingitiden, Epidyditiden und normalen Schwangerschaften.

Infolge aller dieser Umstände wird man zu Hilfhypothesen gezwungen, vornehmlich ausgehend von der Annahme fortgeleiteter neuritischer Prozesse oder eines indirekten Druckes durch sekundäres Ödem. Wenn somit bei allen diesen Fällen der Druck als Erklärungsgrund nicht ohne weiteres angenommen werden kann, so ist dies noch mehr der Fall, wenn es Coxarthritiden, Oberschenkelfrakturen und Varizen gilt. Wie gesagt, sind es wahrscheinlich die grossen Schwierigkeiten bei der Erklärung, welche verschiedene Forscher veranlasst haben, das Vorkommen von »wirklichen Ischiassymptomen« als Folge dieser Veränderungen zu verneinen.

In den Fällen, wo man als Ursache der Neuralgie einen pathologischen Prozess des ganzen Nerven annimmt, liegt es ja am nächsten, an toxische oder inflammatorische Neuritiden oder Perneuritiden zu denken. Man hat auch auf diesem Wege die unzweifelhafte ätiologische Bedeutung zu erklären versucht, welche besonders rheumatische, gonorrhoeische und gichtische Affektionen für das Entstehen von Ischias haben. Ja, man glaubte sogar die in Zusammenhang mit den gonorrhoeischen Affektionen auftretende Ischias für eine spezifische ansehen zu müssen (»Ischias gonorrhoeica«).

Betreffs dieser, übrigens *völlig hypothetischen toxischen und inflammatorischen Theorien*, mag hier nur hervorgehoben werden, dass sie *keine Aufklärung darüber geben, warum man bei Ischias im allgemeinen nicht polyneuritische oder polyneuralgische Affektionen erhält*, und ebenso wenig, warum ausgeprägte motorische Ausfallssymptome, welche die toxischen Neuritiden zu charakterisieren pflegen, bei Ischias so selten sind.



Wenn es somit schon nicht unbedeutende Schwierigkeiten mit sich zu bringen scheint, auf Basis der oben verhandelten Neuralgietheorien die Art des Entstehens der sekundären Ischias bei den bisher besprochenen Veränderungen zu erklären, so wird das gerade zu unmöglich, wenn es sich um solche Veränderungen handelt, wie sie in den Gruppen 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 14 in meinem Material vorhanden waren. Es scheint mir auch offenbar, dass, wenn man überhaupt die Möglichkeit zugibt, dass Plattfuss, Genu recurvatum, valgum oder varum, Missbildungen am Fusse, konstitutionelle Schwäche, abgelauene Schädigungen am Fuss und Kniegelenk oder dergl., eine ätiologische Rolle für das Entstehen von Ischiassymptomen spielen können, man sich mit Rücksicht auf die Natur der genannten Veränderungen die Frage stellen muss: *ist es denkbar, dass möglicherweise Ischias auf Basis von statischen Störungen entstehen kann?*

Ich will betreffs dieser Frage gleich hervorheben, dass ich sie in bejahendem Sinne beantwortet habe. Es waren in der Tat zuerst zwei Beobachtungen, die mich auf den Gedanken an diese Möglichkeit brachten, und welche mich dann veranlassten, meine Untersuchungen auf ein grösseres Material auszudehnen. Vor zwei Jahren hatte ich nämlich Gelegenheit, einen Fall von typischer Ischias zu beobachten, wo der Patient angab, früher wegen entzündlichem Plattfuss behandelt worden zu sein, und zwar auf gleicher Seite. Der Patient, welcher auch einen ausgesprochenen Pes planovalgus vorzeigte, erklärte selbst, dass er seine Ischias für dieselbe Krankheit, wie seinen früheren entzündlichen Plattfuss ansah: »der einzige Unterschied war der, dass dieses Mal, die Beschwerden nicht nur auf den Fuss und Unterschenkel lokalisiert waren, sondern im ganzen Beine, und dass die Schmerzen noch heftiger waren.»

Der andere Fall bezieht sich auf einen 21-jährigen Wehrpflichtigen, welcher seit vielen Jahren an schweren Plattfussbeschwerden des l. Fusses litt, weswegen er sich zu wiederholten Malen mehrere Tage ruhig verhalten musste, wobei er starke Schmerzen im ganzen Fusse und Unterschenkel hatte. Der Mann wies bei der Untersuchung nicht nur einen ausgeprägten linksseitigen Pes planovalgus vor, sondern hatte zugleich Atrophie der Wadenmuskulatur mit abgeschwächtem Achilles-Sehnenreflex auf derselben Seite. Bei dem LASÈGUE-



schen Versuch wurden ausgeprägte Schmerzen auf der Rückseite des ganzen Unterschenkels wahrgenommen, sowie auch in der Kniekehle. Auch fand sich deutliche Empfindlichkeit längs der erwähnten Region.

Diese Beobachtungen schienen mir dafür zu sprechen, die Ischiasschmerzen könnten möglicherweise statischen Ursprungs sein, d. h. die Ischiassymptome könnten in ihrer Natur analog mit den entzündlichen Plattfussymptomen gedacht werden. Eine ähnliche Auffassung haben PLATE und KAHLMETER, bei der Erklärung der bei der Spondylitis deformans vorkommenden Rückenschmerzen geltend gemacht. Aber wenn die Rückenschmerzen bei der genannten Krankheit dieser Art vorhanden sind, so muss man sich fragen, ob nicht auch die bei dieser Krankheit auftretenden neuralgischen Schmerzen in den unteren Extremitäten incl. Ischias, analoger Natur sind. Wie bekannt hat sich auch SCHANTZ betreffs des klinischen Begriffs »Insufficiencia vertebrae«, bei welchem Symptomenkomplexe auch ischiasähnliche Symptome vorkommen, zum Vertreter der Auffassung gemacht, dass auch dieses Krankheitsbild statischer Natur sei, wobei die Insuffizienz in der Wirbelsäule zu suchen wäre. Wenn ich auch betreffs der Lokalisation und der funktionellen Natur der vorausgesetzten Insuffizienz bei diesem Krankheitsbilde zu einer ganz anderen Auffassung gekommen bin wie SCHANTZ, so haben mich doch seine Arbeiten in hohem Grade in meiner Auffassung über den statischen Ursprung des in Frage stehenden Symptomenkomplexes bestärkt.

Es waren, wie erwähnt, die oben besprochenen Beobachtungen sowie die Arbeiten der genannten Forscher, die mich zu den systematischen Untersuchungen des Materials, das ich hier vorgebracht habe, geführt haben. Eine genaue Prüfung dieses Materials scheint mir deutlich zu zeigen, dass nicht nur in vielen Fällen Ursachen zu hochgradigen statischen Störungen vorhanden waren, sondern dass ausserdem in bemerkenswert vielen Fällen *auch deutliche Symptome von statischen Störungen nachgewiesen werden konnten*. Diese Störungen standen auch offenbar in Zusammenhang mit den gefundenen Veränderungen. Sie bestanden teils aus rein lokalen Schmerzen und Empfindlichkeitssymptomen, aber teils auch in Unbehagen- und Müdigkeits-Gefühl in der ganzen in Frage stehenden Extremität. Diese Symptome gehen übrigens ohne scharfe Grenze in gewisse als »rheumatisch« charakterisierte Schmerz- und

Empfindlichkeitssymptome in den Muskeln über. Da die statische Insuffizienz auf alle beim Gehen beteiligte Muskeln einwirken kann, ist es nicht zu verwundern, dass die in Frage stehenden Symptome abwechselnd in den Waden, im Schenkel und in der Glutealregion zu treffen sind. Es ist ja auch eine bekannte Tatsache, dass sich Muskelempfindlichkeit, z. B. bei *Insufficiencia pedis*, auch in der letztgenannten Muskelgruppe vorfinden kann.

Dagegen dürfte es weniger bekannt sein, dass die statischen Beschwerden bei einer Insuffizienz in den unteren Extremitäten *auch bis zu den Rückenmuskeln und speziell bis in die Lendenregionmuskulatur lokalisiert* sein können. In wie hohem Grade die Lumbalmuskulatur beim Gehen beteiligt ist, davon kann man sich aber leicht überzeugen, wenn man diese Muskulatur bei gewöhnlichem Gehen an beiden Seiten der Wirbelsäule palpiert. Man wird dann konstatieren können, dass sich die Muskulatur der beiden Seiten abwechselnd kräftig kontrahiert, und diese Kontraktion scheint den Zweck zu haben, durch Heben des Beckens an der betreffenden Seite das Heben der Fusssohle und der ganzen Extremität vom Boden zu erleichtern. Man kann sich auch leicht davon überzeugen, wie äusserst stark diese Funktion der Lumbalmuskulatur sich verstärkt und *vikarierend* eintritt, wenn man, wie beim Hinken, den Versuch macht, die Biegungen in den Knie-, Hüft- und Fussgelenken zu verringern.<sup>1</sup> Durch Palpation der Empfindlichkeitsverhältnisse bei Ischias kann man sich auch leicht davon überzeugen, dass fast in allen Fällen, wo eine einseitige Insuffizienz nachweisbar ist, die so gewöhnliche Empfindlichkeit

---

<sup>1</sup> In diesem Zusammenhange mag es von Wert sein, darauf hinzuweisen, dass ein bemerkenswert grosser Teil der Veränderungen gerade Gelenkaffektionen waren. Dagegen scheinen die Frakturen, und speziell die relativ gewöhnlichen Unterschenkelfrakturen, keine so grosse Rolle gespielt zu haben. Bemerkenswert ist auch, dass die Frakturen in den Fällen 58, 90 und 67, alle auf der gesunden Seite lokalisiert waren. Es lässt sich ja denken (vergl. die Auffassung der Patienten in Fall 2, 58, 78 und 82), dass diese, wie auch andere ähnliche Schäden, *wenn sie auf der gesunden Seite lokalisiert sind, eine indirekte Rolle für das Entstehen von statischen Beschwerden auf der andern Seite* spielen können, indem auf der andern Seite das Anstrengungsmoment vergrössert wird. Von theoretischem Standpunkte aus braucht es keine Verwunderung zu erwecken, wenn bei doppelseitigen Veränderungen wie Plattfuss, Genu valgum, Genu varum, Aderbruch u. s. w. (s. Fälle 42 und 82), die Ischias an der relativ gesunden Seite lokalisiert ist. Als Analogie will ich anführen, was seit langem eine bekannte Tatsache ist, dass bei Plattfuss die grösseren Beschwerden nicht selten in dem weniger veränderten Fuss lokalisiert sind. — In meinem Material ist indessen eine solche »gekreuzte« Lokalisation von Ischias auffallend selten.

in der Lumbalmuskulatur gleichfalls einseitig und zwar auf derselben Seite lokalisiert ist.

Studiert man nun die Krankengeschichten, so wird man finden, dass in einer Menge von Fällen *die Entwicklung der verschiedenen Symptome statischer Störungen in einem nicht zu missdeutenden Zusammenhang mit der ganzen Ischiaskrankheit stand*, indem diese Störungen gewöhnlich in Form von Müdigkeits- und Unbehagengefühlen, rheumatischen Schmerzen und »ischiasähnlichen« Symptomen während langer Perioden vorhanden waren, teils vor dem Auftreten der eigentlichen neuralgischen Lumbago- und Ischiasanfällen und teils auch in den Zwischenpausen dieser Anfälle. Als Beispiel hierzu möchte ich besonders auf die Fälle 26, 28, 30, 46, 51, 52, 55, 58, 63, 65, 80, 87, 88 hinweisen. Sehr interessant von diesem Standpunkte aus ist auch der Fall 86, wo der Zusammenhang der Ischias mit dem Schwächezustande im Bein nach einer Kinderlähmung mir in die Augen fallend erschien. In einem ähnlichen Falle, den ich zu beobachten (nicht in diesem Material) Gelegenheit hatte, erkrankte Pat. (42 J.) an einer typischen Ischias, nachdem er von einer gleichseitigen Hemiplegie vor 5 Jahren beinahe völlig genesen war.

In den erwähnten Krankenjournalen über das Ischiasmateriale des Serafimerlazarets während der letzten 10 Jahre ist leider das Hauptgewicht in den Anamnesen auf die Entwicklung des eigentlichen Ischiasanfalles selbst gelegt. Doch finden sich auch in diesen Krankengeschichten mehrere interessante anamnestiche Notizen. So z. B. standen in einem Fall von rezidivierender Ischias die Ischiassymptome allem Anschein nach in Zusammenhang mit einer alten Calcaneusfraktur mit nachfolgender bestehender Schwäche desselben Beines. In einem andern Falle begannen die Schmerzen in der Gegend einer 20 cm. langen Narbe einer alten Brandwunde, welche wegen ihrer Länge immer Schwierigkeiten bei den Bewegungen des Beines verursacht hatte; in noch einer anderen Krankengeschichte, welche sich auf einen 33-jährigen Mann bezieht, der mehrere Male Schmerzen im Bein und im Kreuz gehabt hatte, findet sich die Notiz, dass er »die englische Krankheit« gehabt und das Schuhmacherhandwerk auf Grund seiner schwachen Beine gewählt hatte, in denen er immer nach Anstrengungen leicht Schmerzen bekommen hatte, u. s. w.



Ich glaube hier schwerwiegende Gründe für die Auffassung angeführt zu haben, dass wenigstens in einer Menge meiner Fälle die akuten Ischias- und auch die Lumbagoanfälle auf Grund statischer Beschwerden entstanden sind. Die Einwendung, die gegen diese Behauptung am nächsten erhoben werden kann, ist diejenige, dass wenn man auch zugibt, dass Symptome von Empfindlichkeit und Schmerzen in der Muskulatur des ganzen Ischiasgebietes als Ausdruck von statischen Störungen auftreten können, sich doch ein Ischiasanfall so wesentlich abweichend von diesen Symptomen darstellt, dass ein Zusammenhang schon aus diesem Grunde nicht vorausgesetzt werden kann.

Indessen scheint mir, dass ein Ischiasanfall seiner Natur nach sich kaum mehr von den genannten statischen Beschwerden unterscheidet als dies bei *einem entzündlichen Plattfuss* den gewöhnlichen Plattfussbeschwerden gegenüber der Fall ist. In der Tat scheinen mir, wie schon angedeutet, grosse Analogien zu bestehen zwischen Ischias und entzündlichem Plattfuss, welches Leiden wohl auch hauptsächlich neuralgischer Natur sein dürfte.

Es erübrigt also die Erklärung, *auf welche Weise die Entstehung einer typischen Neuralgie im ganzen Ischiadicusgebiet auf der Basis von statischen Störungen denkbar ist*. Es soll nicht geleugnet werden, dass auch hierbei eine Möglichkeit der Anwendbarkeit der »Drucktheorie« vorhanden ist. Man kann sich nämlich denken, dass infolge der statischen Beschwerden Muskelkontraktionen auftreten, welche ihrerseits einen Druck auf die Nervenstämme ausüben. Auf diese Möglichkeit hat auch KAHLMEYER hingewiesen, wo es sich um die Erklärung der neuralgischen Symptome bei Spondylitis deformans handelte. Dagegen scheint mir jedoch der Umstand zu sprechen, dass man bei Ischias gewöhnlich Kontrakturen nur bei voll ausgebildeten neuralgischen Zuständen findet, sowie dass die Neuralgie vorhanden sein kann, ohne dass irgend welche Kontrakturzustände vorkommen. Es dürfte wohl auch die allgemeine Auffassung sein, dass Kontrakturen der hier ins Auge gefassten Art gewöhnlich sekundär in Verhältniss zu den Schmerzzuständen sind. Dass Muskelkrämpfe Schmerzen verursachen können, soll aber hiermit nicht geleugnet werden. Es scheint mir jedoch die Annahme, näher zu liegen, dass hierbei die Schmerzen peripherer Art sind, als dass sie

durch Druck auf die Nervenstämme selbst hervorgerufen werden.

Hierzu kommt, dass, wie ich es in dem Folgenden zu zeigen versuchen will, die Ischias in Analogie mit einer anderen Neuralgieform gebracht werden kann, bei welcher diese Erklärungsweise unmöglich anwendbar wäre.

Bei der Neuralgieform, die ich hier vor Augen habe, ist eigentlich die Entstehungsweise allgemein angenommen, wenn auch in der Neuralgielehre diese Entstehungsweise nur in einigen Ausnahmefällen als Erklärung herangezogen wird. In diesen Ausnahmefällen scheint indessen die Patogenese oder wenigstens die Ätiologie klarer zu liegen als bei anderen Neuralgieformen. Ich denke dabei an *die Neuralgien, bei welchen es sicher ist, dass periphere Reizmomente eine grosse Rolle spielen*. In dem Folgenden will ich etwas näher versuchen, die Entstehungsweise einer solchen Neuralgie zu analysieren. Die Anschauungsweise, welche ich hierbei anwenden werde, dürfte nicht besonders neuer Art sein. Als Beispiel will ich die allgemein bekannte Form von Trigeminus-Neuralgie anführen, welche nicht so selten als Folge von Zahnschmerz entsteht. Zahnschmerz entsteht wie die meisten Schmerzempfindungen auf Grund von peripheren Reizen, welche, wenn sie einen gewissen Grad von Intensität oder *Dauer* erreicht haben, von Qualitäts-sensationen zum Gefühl von Unbehagen und dann zu Schmerz übergehen. Wie Schmerzen überhaupt werden Zahnschmerzen oft auf ein etwas grösseres Gebiet verlegt, als es dem peripheren Reiz entspricht, z. B. auf mehrere beieinander gelegene Zähne. Die Auffassung des Schmerzes ist hier wie auch sonst abhängig von dem Verhältnis zwischen der Intensität und der Dauer der peripheren Reizmenge einerseits und dem Empfindlichkeitsgrade andererseits. Letzterer kann, bekanntlich sehr wesentlich bei verschiedenen Personen variieren; indem ein Reiz, der bei dem einen kaum ins Bewusstsein tritt, bei dem andern als Schmerz empfunden wird. Der Begriff der grösseren Empfindlichkeit fällt hierbei nahe mit dem Begriff der nervösen Konstitution oder der grösseren Ermüdbarkeit zusammen. Je nach dem Grade des physischen und psychischen Ermüdungszustandes kann auch die Empfindlichkeit desselben Individuums bei verschiedenen Gelegenheiten wesentlich variieren. So werden z. B. Zahnschmerzen nicht kontinuierlich gleich stark empfunden; bei ausgeruhten und psychisch günstigen Umständen kön-



nen sie sogar ganz verschwinden. Die Erfahrung zeigt nun, dass unter gewissen Umständen, wenn ein Missverhältnis zwischen Reizmenge und Empfindlichkeitsgrad besteht, eine plötzlich auftretende *Irradiation* von Schmerz innerhalb eines ganzen Nervenverzweigungsgebiets entstehen kann: man bekommt von Zahnschmerz eine typische Trigeminusneuralgie. Da das Auftreten einer solchen Neuralgie doch ein relativ seltenes Ereigniss ist, hat man gemeint, es sei dazu eine sogen. *neuralgische Veränderung* nötig. Über die Natur einer solchen Veränderung weiss man aber nichts; man kann indes sagen, dass eine allgemeine Disposition für Neuralgien oft zusammen mit andern Anzeichen einer »nervösen« Konstitution vorzukommen pflegt. Diese neuralgische Disposition oder Veränderung kann natürlich auch als erworben und ev. gerade durch diejenigen chronischen Reizungen erworben gedacht werden, welche die Neuralgie hervorrufen. Im letztgenannten Falle lässt es sich ja denken, dass die »neuralgische Veränderung« nicht allgemeiner sondern mehr spezifischer und lokaler Natur wäre; es ist auch denkbar, dass *zeitlich weit zurückliegende Reizzustände eine übriggebliebene (ev. lokale) neuralgische Veränderung verursacht haben*. In welchem Masse der Begriff »neuralgische Veränderung« in der Tat etwas anderes als eine funktionelle Minderwertigkeit in Form einer gesteigerten Ermüdbarkeit gedacht werden muss, will ich hier nicht näher erörtern.

Die Erfahrung hat gezeigt dass eine »neuralgische Veränderung« *ein sehr labiler Zustand* bedeutet. So kann z. B. bei einem solchen Zustande oft die unbedeutendste Veranlassung entweder in Form eines lokal wirkenden mechanischen oder thermischen (z. B. Zug) Insultes, oder in Form eines allgemein ermüdenden Momentes (physischen oder psychischen) genügend sein, um plötzlich einen neuralgischen Ausbruch als Folge des sozusagen über die Grenze vergrößerten *Missverhältnisses zwischen Reizmenge und Empfindlichkeitsgrad* mit sich zu bringen. Dadurch erhält die Neuralgie, was auch durch die Erfahrung bestätigt wird, sowohl in Hinblick auf ihr Entstehen als auch auf ihr Verschwinden in mehr oder minderem Grade ihre Grundlage in psychischen Momenten. In dieser Hinsicht zeigt übrigens die Neuralgie Analogien mit gewissen anderen, einerseits auf psychischen, anderseits auf peripheren Reizmomenten beruhenden paroxysmalen Reflexerscheinungen.

In der Tat gibt es eine ganze Menge von neuralgischen Schmerzen die in Analogie mit der erwähnten Trigeminusneuralgie bei Zahnschmerz als »Irradiationsneuralgien« charakterisiert werden können. Als gemeinsam für alle kann angesehen werden, teils dass die Schmerzen in Folge von nachweisbaren peripheren Reizmomenten entstehen, und teils dass, während diese Reizmomente nur auf relativ kleine periphere Nervenverzweigungsgebiete einwirken, die vorhandenen Schmerzen einer weit grösseren Nervenverzweigungsregion entsprechen.

Es würde zu weit führen, alle diejenigen Formen von Schmerzen hier aufzuzählen, welche dieser Definition gemäss als »Irradiationsschmerzen« charakterisiert werden müssten. Sie sind aber so ausserordentlich gewöhnlich, dass es mir klar erscheint bei den Neuralgien im allgemeinen an eine analoge Entstehungsweise zu denken. Dass diese Möglichkeit bisher so wenig beachtet worden ist, scheint mir z. T. darauf zu beruhen, dass man bei typischen Neuralgien relativ selten irgend welche periphere pathologische Reizmomente hat nachweisen können, z. T. aber auch darauf, dass, wenn man durchaus nicht die gewöhnliche Neuralgiehypothesen verlassen will, die Erklärung des Irradiationsphänomens grosse Schwierigkeiten bietet. Mir scheint aber, als ob die Erklärung des Irradiationsphänomens im sensiblen System keine grössere Schwierigkeiten darböte, als die Erklärung der »JACKSONSchen Epilepsie« im motorischen System. Übrigens hat ja MACKENZIE auf schöne Weise auf die Analogi zwischen den in Frage stehenden Erscheinungen und den gewöhnlichen motorischen Reflexerscheinungen hingewiesen.

Im Folgenden will ich zu zeigen versuchen, dass *die Ischias-schmerzen* wenigstens in den meisten meiner Fälle *als Irradiationsneuralgien erklärt werden können*. Auf diese Weise scheint es mir nämlich zuerst möglich eine Erklärung des Entstehens von Ischiasneuralgien auf Grund statischer Beschwerden zu geben. Es sind nämlich bei derartigen Beschwerden langdauernde *periphere Reizmomente in Form von Ermüdungszuständen in den Muskeln* vorhanden. Dass ein muskulärer Ermüdungszustand wirklich als sensibler Reiz wahrnehmbar sein kann, ist ja allgemein bekannt, wenn auch die Theorien, die für die Erklärung der Art dieser sensiblen Reize vorliegen, alle hypothetischer Natur sind. Auch bei der

Ischiasneuralgie muss indessen eine »neuralgische Veränderung« vorausgesetzt werden. Dass wenigstens eine allgemeine Disposition für das Zustandekommen einer derartigen Veränderung oft wirklich vorhanden ist, dafür spricht auch die durch mein Material bestärkte Erfahrung, dass *Ischias sehr oft mit Zeichen einer konstitutionellen Neurose kombiniert ist.*

Es kann vielleicht eigentümlich erscheinen, dass bei den Ischiaspatienten die Neuralgien gerade im ganzen Ischiadikusgebiet irradiieren. Dass dies oft der Fall ist, ist aber kaum merkwürdig, da ja die statischen Beschwerden gewöhnlich die Muskulatur des ganzen fraglichen Gebietes betreffen. Indessen zeigen die Krankengeschichten, dass mehr begrenzte Irradiationen eigentlich viel gewöhnlicher sind. Es scheint mir nämlich klar zu sein, dass, die bei Ischiaspatienten so gewöhnlich vorkommenden Lumbgaoanfälle und ischiasähnlichen Symptome als solche mehr begrenzten Irradiationen zu betrachten sind. Diese Krankheitszustände scheinen mir nämlich ebenso wie wahrscheinlich auch der »entzündliche Plattfuss« als Ischias-Equivalente anzusehen zu sein. Dass die Neuralgie so oft in Form einer Lumbago auftritt, wird ja leicht durch den erwähnten Umstand erklärt, dass die statischen Beschwerden oft vornehmlich in der Lumbalmuskulatur lokalisiert sind. Übrigens liegt es ja in der Natur der Irradiation, dass die in einer gewissen Region entstehenden Reize auch Schmerzen in naheliegenden, nicht direkt affizierten Nervengebieten hervorrufen können.

*Es ist übrigens eine bekannte Tatsache, dass periphere Muskelüberanstrengungen eine ätiologische Rolle beim Aufkommen von Neuralgien spielen können.* Als Beispiel will ich teils diejenigen Trigeminusneuralgien anführen, welche oft auf Grund von *akkomodativen Beschwerden* vorkommen, und bei welchen sich kaum eine andere Entstehungsweise als die der Irradiationsneuralgien denken lässt, teils auch die ganze Gruppe der sogen. *Berufsneuralgien*, welche auch von anderen Gesichtspunkten Analogien mit der Ischias darbieten. Diese letztgenannten Neuralgieformen scheinen übrigens dafür zu sprechen, dass Neuralgien auch durch blosse funktionelle Überanstrengungsmomente entstehen können, auch wenn keine Veränderung nachweisbar ist. Betreffs der Ischias ist es ja auch bekannt, dass gewisse Berufsarten (Näherinnen etc.), welche besondere Anstrengungen der unteren Extremitäten mit sich



bringen, prädisponierend sind. In wie weit derartige Überanstrengungen auch bei nicht vorhandenen Veränderungen im Stande sind, eine Ischias hervorzurufen, darüber habe ich noch keine bestimmte Meinung; meine Erfahrungen aus meinem Material scheinen mir aber dafür zu sprechen, dass ein solches Verhältnis jedenfalls nicht bei schwereren Ischiasfällen gewöhnlich ist.

Bisher habe ich in meinen Erörterungen über das Entstehen der Ischias auf der Basis von statischen Beschwerden nur auf diejenigen Fälle in meinem Material Rücksicht genommen, wo reine statische Anomalien vorhanden waren. Eine genauere Prüfung der Art der Veränderungen in den übrigen Fällen wird aber zeigen, dass auch bei einer Reihe derselben statische Störungen vorausgesetzt werden können. Teils kann nämlich z. B. bei einem Wirbelleiden, einer Hüftgelenkaffektion oder einer Kniegelenkaffektion die konsekutive eingeschränkte Beweglichkeit statische Störungen mit sich bringen. Derartige Störungen können aber auch als durch Zwangsstellungen entstanden gedacht werden, welche durch den schmerzhaften Charakter der erwähnten Veränderungen verursacht werden. Auf ähnliche Weise können auch viele andere sehr verschiedenartig lokalisierte schmerzhaft Affektionen wirken.

*Wenn aber Ischias eine Irradiationsneuralgie ist, ist es natürlich keineswegs notwendig, dass die peripheren Reizmomente nur statischer Ermüdungsart sein müssen. Diese Reizmomente können nämlich dann jeder beliebigen Natur, sei es ermüdenden oder schmerzenden Wesens sein; und es ist somit anzunehmen, dass auch rein schmerzhaft Affektionen für das Entstehen der Neuralgie eine ätiologische Rolle spielen können. Hierbei ist indessen zu bemerken, teils dass der Schmerz bei den statischen Störungen gewöhnlich mehr ausgebreiteter und chronischerer Art ist als bei vielen der direkt schmerzhaften Leiden, und teils dass die schmerzhaften Affektionen immer auf Grund von Zwangsvorstellungen, sekundären Atrophien u. ä. mehr oder weniger vermischt mit statischen Störungen gedacht werden müssen. Es ist somit nicht so leicht, z. B. bei einer Spondylitis deformans oder Arthritis deformans zu sagen, inwieweit direkte lokale oder indirekte statische Schmerzen, die grössere Rolle spielen. Es müsste dabei, wie bei Kombinationen von verschiedenen Leiden überhaupt, die Summe aller vorkommenden peripheren*

*Ermüdungsmomente* sein, welche entscheidend ist. In jedem Falle scheint mein Material wie auch in der Tat die Erfahrung zu zeigen, dass sehr schmerzhaft Affektionen, wie Salpingitiden, rheumatische, gonorrhoeische und gichtische Gelenkaffektionen bei dem Entstehen der Ischias eine besonders grosse Rolle spielen. Die Spezifität der sogen. Ischias gonorrhoeica muss auch m. E. von diesem Standpunkte aus gesehen werden.

In vielen Fällen in meinem Material habe ich einen Krankheitsprozess oder einen Schaden *in ursächlichen Zusammenhang mit Ischias gesetzt, trotzdem der fragliche Prozess sich vor langer Zeit abgespielt hat*, und im Zeitpunkte des Ischiasanfalles ausgeheilt schien, ohne dass irgend welche übriggebliebene Veränderungen nachgewiesen werden konnten. In andern Fällen, wo chronische Veränderungen zwar nachgewiesen werden konnten, schienen diese doch nicht die Veranlassung zu Schmerzen oder Funktionsstörungen gegeben zu haben. Betreffs dieser Fälle will ich zuerst hervorheben, dass nachgebliebene Störungen entweder rein lokaler Natur oder statischer Art sich doch haben vorfinden können, sowie dass pathologische Reizmomente nicht notwendig ins Bewusstsein treten müssen. Es lässt sich aber auch denken, dass, auch wenn keine organischen Veränderungen zurückgeblieben sind, doch als Folge der überstandenen Krankheit *eine funktionelle Minderwertigkeit, in Form einer vermehrten Ermüdbarkeit in betreffendem Teil des Nervensystems, d. h., eine (lokale) »neuralgische Veränderung« fortbestehen kann*. Es wird dann ein »Locus minoris resistentiae« entstehen, in welchem, ev. viel später, wenn nämlich gewisse zur Ermüdung geeignete Momente, wie Überanstrengungen (besonders psychische), Schwächung der Muskulatur, Obesitas, Feuchtigkeit, Kälte oder verschiedene Krankheiten hinzukommen, sich neuralgische Schmerzen lokalisieren.

In vielen Fällen sieht man übrigens Ischias auch in Zusammenhang mit dem Akutwerden eines ruhenden inflammatorischen Leidens auftreten, und nicht selten erscheint dieses Akutwerden in *Temperatursteigerungen* (Fall 21, 24, 25, 72, 75, 87 u. a.). Bei solchen Temperatursteigerungen, welche relativ unerheblich sein können, und leicht übersehen werden, scheint das Grundübel oft polyarthritischer Natur zu sein (s. bes. Fall 72), oder es liegt eine ähnliche Komplikation vor (z. B. Erythema modosum).



Betreffs der *Bedeutung der Varizen*, welche in meinen Fällen häufig vorkommen, so scheinen auch diese genügend starke periphere Reizmomente in Form von Spannungs- und Ermüdungsgefühlen, geschwollenen Adern und wirklichen Schmerzen verursachen zu können. Auch die in Zusammenhang mit Varizen vorkommenden Ischiadicus-Neuralgien könnten also in der oben von mir angegebenen Weise entstehen. Indessen scheinen in meinem Material Varizen so oft kombiniert mit andern Übeln vorzukommen (Fall 10, 32, 47, 56, 61, 64, 66, 68, 72, 87, 88), dass dieser Umstand schon an und für sich dafür zu sprechen scheint, dass die fraglichen Veränderungen so gewöhnlicher Art sind, dass ihr Auftreten in Zusammenhang mit Ischias als Zufall angesehen werden muss. Dieser Erklärungsgrund scheint mir aber a priori unwahrscheinlich. Es scheint mir eher in Frage gestellt, ob nicht die Varizen in vielen Fällen gerade *als ein Ausdruck eines Insuffizienz-zustandes oder eine Folge davon (besonders statischer Natur)* betrachtet werden können. Diese Auffassung, welche auch andere Forscher in anderem Zusammenhange schon seit langem geltend gemacht haben, scheint mir in hohem Grade durch gewisse meiner Fälle bestätigt zu werden (s. Fall 66, 87 und 88).

Betreffs derjenigen Fälle von sogen. sekundärer Ischias, bei welchen man einen Druck auf die proximalen Teile des Nervenstammes als Ursache der Neuralgie anzunehmen pflegt, sei bemerkt, dass wenigstens für die meisten dieser Fälle die Annahme einer mehr peripheren Entstehungsweise als wahrscheinlicher erscheint. Als Beispiel will ich Fall 2 anführen, wo nicht der geringste Zweifel über den Zusammenhang zwischen den Ischiassymptomen und dem Tumor herrschen kann, wo aber andererseits auf Grund der Lage des Tumors nicht die Rede sein kann von der Anwendung der »Drucktheorie«. Dort, wo es wirklich vorausgesetzt werden muss, dass die Nervenstämme komprimiert werden, werden die Verhältnisse von theoretischem Standpunkte aus dadurch kompliziert, dass die Nervenscheiden, sowie die Menningen äusserst empfindliche Organe sind.

Die Bedingung, die notwendig ist, um meine Anschauungsweise betreffs der Patogenese bei einem bestimmten Ischiasfall plausibel zu machen, ist ja, dass eine Ursache pathologischer Reizmomente anamnestisch oder objektiv nachgewiesen werden kann. In meinem Material von 100 Fällen ist mir dies in 91 Fällen geglückt. Es mag aber zugegeben werden, dass in

einem Teil dieser 91 »positiven« Fälle die gefundenen Veränderungen so geringgradig und alltäglich waren, dass deren »positiver« Charakter in Hinblick auf den Zusammenhang mit Ischias in Frage gestellt werden kann. Aber wenn man auch wie z. B. bei Fall 3, 11, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 54, 62, 77, 90 und 91 der »positive« Charakter in vielen Fällen bezweifeln könnte, so bleiben doch als wahrscheinlich positive die überwiegende Mehrzahl von den 100 Fällen übrig.

Unter den eben aufgezählten »zweifelhaft positiven« Fällen befanden sich z. B. 4, bei welchen traumatische Kniegelenkaffektionen vorgekommen waren. Es ist indessen hier zu bemerken, dass, wenn man überhaupt zugibt, dass eine Kniegelenkaffektion bei der Entstehung einer Ischias eine ätiologische Rolle spielen kann, es in gewissem Grade wahrscheinlich ist, dass, wo man, wie in den genannten Fällen, die Ischias mit einer solchen Affektion kombiniert findet, diese, auch wenn sie nicht so hochgradig war, dennoch ätiologische Bedeutung gehabt hat. Es ist übrigens nach der Theorie *durchaus nicht notwendig, dass die peripheren Reizmomente besonders hochgradig sein müssen*. Wenn nämlich nur die neuralgische Disposition sehr gross ist, so dürfte eine relativ gelinde Veränderung genügen, um eine »neuralgische Veränderung« hervorzurufen. Als hauptsächlichstes ätiologisches Moment ist in solchen Fällen nicht die periphere Affektion sondern die neuralgische Disposition anzusehen. Man wird auch in meinem Material finden können, dass gerade in solchen Fällen, wo die nachgewiesenen Veränderungen relativ geringgradig waren, die Kombination mit konstitutioneller Neurose relativ häufig war. *In solchen Fällen*, wie z. B. bei Fall 77, wo der Patient plötzlich eine 3 Tage dauernde Trigeminus-Neuralgie auf Grund von starken Zahnschmerzen hatte, wobei die Ischiasschmerzen während dieser Tage vollständig verschwanden, um später wiederzukommen, sowie in den Fällen 3, 29 und 43, wo ähnliche Erscheinungen vorkamen, bekommt man auch den bestimmten Eindruck, dass *die neuralgische Disposition die Hauptsache* war. Die Lokalisation der Neuralgie konnte ebenso wohl das Trigeminus- wie das Ischiadicus-Gebiet sein, je nach der Grösse der in diesen Regionen wirkenden Reize.

Diese und ähnliche Beobachtungen liefern auch eine wichtige Stütze für die Annahme, dass man es wenigstens nicht primär mit irgend welchen ernstlicheren Veränderungen in den

Nerven selbst zu tun haben kann, sondern dass *die Natur der fraglichen Neuralgien von Grund aus funktioneller Art ist*. Nur gegen diesen Hintergrund, scheint mir, kann man die plötzliche und oft durch den unbedeutendsten Anlass hervorgerufene Entstehung der Ischias erklären, ebenso wie den wandernden Charakter der Neuralgie, indem der Schmerz sich an dem einen Tage nur in dem Rücken und am andern Tage nur im Bein lokalisieren kann.

Die funktionelle Natur des Ischiasanfalles selbst scheint mir auch im höchsten Grade bestärkt durch *die Wirkung gewisser Behandlungsmethoden*. So sind nämlich in vielen Fällen mit promptem Erfolge seit langer Zeit eine Menge verschiedenartiger Methoden, wie Schröpfen, Vesicantia, Glüheisen, unblutige und blutige Nervendehnungen. Akupunktur, perineurale, epidurale und intralumbale Injectionen, Luftinjectionen u. s. w. angewandt worden. Der einzige gemeinsame Gesichtspunkt, aus welchem die unzweifelhafte Wirkung aller dieser Methoden angesehen werden kann, scheint mir in ihrer Eigenschaft als »drastische« oder stark schmerzende zu liegen. Es liegt hierbei am nächsten an eine Suggestionwirkung zu denken. Ich will aber bemerken, dass auch eine andere »funktionelle« Erklärung in Frage kommen kann. Ich denke dabei an gewisse Sensationen, welche von sehr gelinden peripherischen Reizen hervorgerufen werden können und doch vom Organismus als sehr lästig empfunden werden, wie es z. B. beim Kitzeln, Jucken, Niesen u. s. w. der Fall ist. Diese Sensationen, sowie die von denselben abhängigen oft sehr kräftigen Reflexerscheinungen können ja durch Zuführung viel stärkerer Reizmomente unterdrückt werden. Es würde aber zu weit führen, auf dieses interessante Kapitel hier näher einzugehen. — Dass die erwähnten Methoden auch bei der sogen. sekundären Ischias wirksam sein können, braucht bei meiner Auffassungsweise nicht besonders erklärt zu werden, ebenso wenig dass ihre Wirkung bei ernsteren peripheren Veränderungen eine unsichere und vor allem eine weniger anhaltende ist.

Eine genauere *Untersuchung der Art der Schmerzen* bei Ischias ist auch in gewissem Grade geeignet, die Auffassung zu stützen, dass sie von Grund aus von funktionellem und zwar von *Irradiationscharakter* sind. Ein Ischiaspatient zeigt nämlich durchaus keine kontinuierlichen Schmerzen, sondern der ganze Krankheitszustand dürfte eher als ein langwieriger,



äusserst labiler Zustand betrachtet werden, bei welchem die neuralgischen Irradiationen mit rel. freien Intervallen abwechseln. Die typischen, von freien Zwischenpausen unterbrochenen irradiierenden Schmerzen können indessen bei empfindlichen Patienten leicht durch verschiedene periphere Vorgänge hervorgerufen werden. Ausser beim LASÈGUESchen Versuch geschieht das z. B. beim Husten, Niesen u. ä., und zwar vor allem, wenn der Patient den geringsten Versuch macht, sich auf das Bein zu stützen. Ist Ischias mit Lumbago kombiniert, kann weiter oft der fragliche Schmerz auf der kranken Seite beim LASÈGUESchen Versuch am gesunden Bein hervorgerufen werden; ja, wie bei Fall 7 durch blosse passive Flexion des Kopfes, oder wie bei Fall 69 durch passives Strecken des Armes auf der kranken Seite. (Bei diesen Bewegungen kommt eine Streckung der Lumbalmuskulatur zu Stande; nur in solchen Fällen, wo diese Muskulatur neuralgisch angegriffen ist, kann der irradiierende Schmerz auf diese Weise hervorgerufen werden.) In vielen Fällen habe ich auch den charakteristischen Irradiationsschmerz durch blossen Druck auf gewisse Punkte hervorrufen können, die von dem Nervenstamme weit entfernt liegen, wie z. B. in der obeen Glutealregion, in der Lumbalregion, über die Processus spinosi der Lendenwirbel, oder gar am Unterschenkel. Derselbe Schmerz wird auch bei den perineuralen Injektionen ausgelöst, bei welchen die Angabe des Irradiationsgefühls der Patienten keineswegs, wie man es sich allgemein vorstellt, als sicheres Kriterium angesehen werden kann, dass der »kranke Nerv« getroffen ist, was dadurch am besten bewiesen wird, dass dasselbe Phänomen auch beim Injectionsversuch in der Lumbalregion oder sogar am Unterschenkel ausgelöst werden kann. — Die einzige gemeinsame Weise, die denkbar wäre, wodurch alle diese Momente, eine Wirkung auf den Nervenstamm selbst ausüben könnten, scheint mir diejenige zu sein, dass reflektorische Muskelkontraktionen entstehen, welche ihrerseits die Nervenstämme komprimieren. Mit Rücksicht auf andere Irradiationserscheinungen, z. B. die Trigeminusschmerzen, welche bei Zahnschmerz, oder bei Accomodationsbeschwerden entstehen, liegt es näher, den Zuschuss an rein peripheren Reizmomenten an und für sich als Ursache der Irradiationen anzunehmen.

Ist diese Deutung richtig, so wird natürlich auch die allgemein angenommene *Erklärung des LASÈGUESchen Phänomens*

anfechtbar. Dass ein gewisser Grad von Dehnung des Nervus ischiadicus bei forciertem LASÈGUESchen Versuch wirklich stattfinden kann, soll nicht geleugnet werden, aber dasselbe ist auch der Fall mit der ganzen Muskulatur des Ischiadicusgebietes. Man begegnet übrigens gewissen Schwierigkeiten um nach der Nervendehnungstheorie zu verstehen, warum so oft bei dem betreffenden Versuche der Schmerz nur in einer bestimmten Region, welche übrigens die Lumbalregion sein kann, wahrgenommen wird. (Beim LASÈGUESchen Versuch werden die Sehnen und Muskeln nicht nur an der Schenkelhinterseite sondern auch in der Lumbosacralregion<sup>1</sup> gestreckt, was nicht der Fall ist, wenn die Flexion im Hüftgelenk bei gebogenem Knie ausgeführt wird.)

Was endlich die Empfindlichkeit am Nervenverlauf entlang betrifft, so kann ja eine solche vorhanden sein, ohne von einer primären organischen Veränderung bedingt zu sein, indem die neuralgische Irradiation vielleicht zum grössten Teil die Nervenstränge selbst betreffen (Nervi nervorum?). Doch scheint mir der Beweis, der dafür vorliegt, dass der Nervenstamm selbst wirklich schmerzhaft ist, nicht in allen Fällen überzeugend, indem man bei dessen Palpation kaum ganz sicher sein kann, dass die Empfindlichkeit nicht auf die Muskeln oder anderweitig lokalisiert ist.

Es könnte aber vielleicht schwierig erscheinen, ohne Annahme organischer Veränderungen im Nervensystem den Umstand zu erklären, dass man bei Ischias so oft »neuritische« Ausfallssymptome findet. Ich will auch zugeben, dass bei solchen Fällen Degenerationen der Leitungsfäden denkbar sind; aber diese brauchen nicht eine direkte Folge eines neuritischen oder eines den Nervenstamm komprimierenden Prozesses zu sein. Auch betreffs des Vorkommens neuritischer Symptome scheint Ischias übrigens eine deutliche Analogie mit den Berufsneuralgien aufzuweisen, denn auch bei diesen Neuralgieformen können ja die neuralgischen Symptome ohne scharfe Grenze in neuritische übergehen. Bei den Berufsneuritiden scheint es auch klar, dass die Ursache in den Muskelüber-

<sup>1</sup> Die Ansatzstellen der Muskeln und Sehnen an Periost und Fascien in dieser Region scheinen bei Ischiaspatienten oft sehr empfindlich zu sein, was mit Rücksicht auf die Funktion dieser Gebilde auch leicht verständlich erscheint; gerade von diesen Ansatzstellen aus können oft sowohl sensible (Irradiationsschmerzen) wie auch motorische Reflexerscheinungen durch mechanische Eingriffe leicht ausgelöst werden.



anstrengungsmomenten zu suchen ist. Wie man es sich vorstellen soll, dass derartige Momente organische Veränderungen im Nervensystem mit sich bringen können, ist ja eine offene Streitfrage. Eine neuritische Affektion der Nervenstränge selbst hierbei als primär vorauszusetzen dürfte jedenfalls grossen Schwierigkeiten begegnen.

Indessen scheint es mir nicht ganz ausgeschlossen zu sein, auch die neuritischen Symptome bei Ischias »auf funktionellem« Wege erklären zu können. Dass ein gereiztes Organ, wenn die Reizmenge genügend gross und andauernd ist, schliesslich erlahmen und atrophieren kann, gehört einigermassen zu unserer allgemeinen Denkweise. Besonders deutlich tritt dies hervor, wenn die Nervenzellen gewissen toxischen Reizarten ausgesetzt werden. Es könnten ja dann auch pathologische sensible Reize analoge Wirkungen mit sich bringen. Aber wenn die sensiblen Reize in irgend einer Form durch die Leitungsbahnen zu den zentraleren Empfangsorganen geführt werden, so dürften ja auch diese bei hinreichender Reizmenge erlahmen. Da es ausserdem, wenigstens bei neuralgischen Irradiationen, wahrscheinlich ist, dass die zentraleren Zentren, welche die Reize empfangen, von grösserer Ausbreitung sind als es der peripher gereizten Region entspricht, so ist es nicht unmöglich anzunehmen, dass auch sensible Ausfallssymptome von grösserer Ausbreitung entstehen können. Betreffs des motorischen Systems will ich mich nur an die Tatsache halten, dass gesteigerte Reflexe, Kontrakturzustände und »Überanstrengungen« oft vorkommen, was beweist, dass die Muskeln abnorme Reizmengen aufnehmen. Bei genügender Reizgrösse dürften somit auch in diesen Atrophien und Lähmungen entstehen können. Es ist klar, dass man bei dieser Hypothese nicht an eine Affektion des Leitungsapparates zu denken braucht, obgleich es wohl denkbar ist, dass eine solche vor allem in Form sekundärer Degeneration, entstehen kann. Diese Hypothese könnte auch als Erklärung derjenigen »neuritischen« Symptome angewandt werden, welche zuweilen bei gewissen schmerzhaften Gelenkveränderungen und traumatischen Affektionen auftreten können. Auch bei diesen Affektionen finden sich ja, wie bei der Ischias, mit Kontrakturzuständen verbundene Neuralgien.

Als Resultat meiner Untersuchung müsste vor allem hervor-  
 gehen, dass wenigstens in der überwiegenden Mehrzahl meiner  
 91 »positiven« (von 100) Fälle, die Ischiassymptome als »se-  
 kundäre« angesehen werden müssen. Jedenfalls kann man in  
 meinem ganzen Material mit Sicherheit nur von 9 »primären  
 Fällen sprechen. Unter diesen Umständen ist es natürlich im  
 höchsten Grade wahrscheinlich, dass auch diese Fälle sekun-  
 därer Art sind, obgleich keinerlei solche Veränderungen in  
 denselben nachgewiesen werden können, welche mit Wahr-  
 scheinlichkeit als ätiologische Momente angesehen werden  
 können. In diesem Zusammenhange will ich auch darauf  
 hinweisen, dass *die anamnestischen und objektiven Unter-  
 suchungen ausserordentlich genau sein müssen*, wenn ein Ischias-  
 fall meiner Anschauung nach als befriedigend untersucht an-  
 gesehen werden soll. Es ist nämlich zu bemerken, dass die  
 Patienten nur relativ selten eine überwundene Verletzung oder  
 eine vorhandene Anomalie in Zusammenhang mit ihrer Ischias-  
 krankheit bringen, z. T. weil die Ischias auf Grund ihrer neu-  
 ralgischen Natur so bedeutend abweichend von den lokalen  
 Beschwerden ist, welche früher ev. vorhanden waren. Auch  
 nach ganz schweren Krankheiten und traumatischen Schäden  
 muss darum in der Anamnese besonders gefragt werden. Es ist  
 weiter zu bemerken, dass die Patienten sich oft ziemlich schwe-  
 rer pathologischer Veränderungen nicht bewusst sind, was  
 z. B. bei Arthritis deform. coxae und Spondylitis deformans  
 häufig der Fall ist. Betreffs des Plattfusses können ja die  
 Patienten oft ganz ausgeprägte Beschwerden haben, ohne jedoch  
 von ihrer Anomalie etwas zu wissen. Als beleuchtendes Bei-  
 spiel will ich auch auf den Fall 46 hinweisen, wo die in der  
 Abbildung (Fig. 3) sichtbare Recurvatum-Veränderung nicht  
 nur dem Patienten unbekannt war, sondern auch den Kran-  
 kenhausärzten der beiden Krankenhäuser, wo der Patient be-  
 handelt worden war. In Zusammenhang mit dieser letztgenann-  
 ten Veränderung will ich auch auf die Gewöhnlichkeit einer  
 Schlaffheit der Kniegelenkkapsel hinweisen, welche Verände-  
 rung möglicherweise auch die Bedeutung einer statischen Ano-  
 malie haben kann. Diese Veränderung, bei welcher sich ein  
 Genu recurvatum andeutungsweise vorfinden kann, dürfte oft  
 z. B. nach Kniegelenkaffektionen entstehen, scheint aber ge-  
 wöhnlich konstitutionell und doppelseitig zu sein.

Schliesslich will ich auch auf die Bedeutung der Röntgenunter-

suchungen besonders am Rückgrat und Hüftgelenk hinweisen. Auch bei Hüftgelenken können sich nämlich oft Veränderungen vorfinden, ohne dass sie sich mit Sicherheit klinisch nachweisen liessen. Was die Wirbelsäule betrifft, ist die Röntgenuntersuchung von besonderer Bedeutung, nicht nur um gewöhnliche Wirbelveränderungen nachzuweisen, sondern auch wenn es zu entscheiden gilt, in welchem Masse die bei Ischias oft vorkommende Skoliose organisch bedingt ist (Formveränderungen der Wirbel u. ä.), oder ob sie, wie es bei der »Ischias scoliotica« gewöhnlich der Fall ist, funktioneller Natur ist.

Da also einerseits die diagnostischen Schwierigkeiten sehr gross sein müssen, und andererseits es viele Arten von nicht näher bekannten Krankheitszuständen geben muss, welche statische Störungen oder andere periphere Reizzustände hervorrufen können, und da ausserdem die Reizzustände *vielleicht auch von rein funktionellen Muskelüberanstrengungsmomenten* herrühren können, so scheint mir der Umstand, dass man in vielen Fällen von Ischias keine wesentliche Veränderungen nachweisen kann, nicht gegen die Richtigkeit meiner Anschauungsweise zu sprechen. Ich will in diesem Zusammenhange nochmals betonen, dass in vielen Fällen, wo die neuralgische Disposition sehr gross ist, die ätiologisch wirkenden peripheren Reizmomente relativ unbedeutend sein können.

Unter diesen Umständen scheint mir die Zahl der »positiven« Fälle in meinem Materiale, auch wenn man viele von denselben als nicht »positiv« betrachtet, beachtenswert gross. Es ist aber hierbei zu bemerken, dass *mein Material nur aus Krankenhausauffällen besteht*; es ist sehr wohl möglich, dass es sich zeigen könnte, dass z. B. in einem poliklinischen Material die Zahl der nachweisbar »positiven« Fälle erheblich kleiner ist.

Ich will hier auch mit einigen Worten dem Einwande begegnen, der gegen meine Anschauungsweise nahe liegt. Man muss sich nämlich natürlich fragen: *Warum bekommen nicht eine viel grössere Anzahl* derjenigen Fälle, welche in der Anamnese oder objektiv solche Veränderungen aufweisen, die nach meiner Auffassung ätiologische Bedeutung haben könnten, *Ischias*? Ich will da nochmals betonen, dass die ganze Anschauungsweise, nicht nur periphere Reizmomente sondern auch andere für das Entstehen der Neuralgie wichtige



Faktoren voraussetzen muss, welche wenigstens zum grössten Teil unter dem Begriff der neuralgischen Disposition zusammengefasst werden können. Man dürfte übrigens allgemein zugeben, dass, obgleich z. B. eine geringe Hüftgelenkveränderung *gewöhnlich* keinen Anlass zu neuralgischen Schmerzen gibt, solche doch bei einer derartigen Veränderung entstehen können. Noch deutlicher liegen diese Verhältnisse z. B. bei dem Plattfuss. Von allen denen, bei welchen diese Anomalie vorkommt, bekommt ja nur ein Teil Plattfussbeschwerden, und nur bei einer verschwindend kleinen Anzahl treten diese Beschwerden in Form des entzündlichen Plattfusses auf. Aber deswegen fällt es doch keinem ein zu bezweifeln, dass die inflammatorischen Plattfuss Symptome in ursächlichem Zusammenhange mit der vorhandenen Plattfussanomalie stehen. Im übrigen sind, wie ich es in einer späteren Arbeit zu zeigen versuchen werde, bei Plattfuss, Varizen, Kniegelenkaffektionen u. s. w. mit Ischias nahverwandte Symptome in Form von Lumbago, Beinschmerzen, Parästasien, Muskelempfindlichkeit, Steifigkeit (LASÈGUE pos.) u. s. w. relativ gewöhnlich.

Die Resultate, zu welchen ich in dieser Arbeit gekommen bin, scheinen mir also in der folgenden Richtung zu liegen:

*Ischias ist ein Symptomenkomplex, der sich in Hinblick auf seine Symptome nicht scharf abgrenzen lässt.*

*Bei Ischiaspatienten können in der Anamnese ausser ev. vorhergehenden Ischiasanfällen sehr oft auch andere neuralgische Anfälle in Form von Lumbago, ischiasähnlichen Schmerzen oder dergleichen (ev. auch in Form von entzündlichem Plattfuss) nachgewiesen werden. Zwischen diesen ausgesprochenen neuralgischen Perioden sind bei denselben Patienten oft auch andere pathologische Reizzustände nachweisbar, welche in Form von Parästasien, Ermüdungsgefühl, myotischen oder »muskelerheumatischen« und ähnlichen subjektiven Empfindungen dem Patienten ins Bewusstsein treten.*

*Bei Ischiaspatienten scheint in beachtenswert vielen Fällen verschiedene Zeichen von konstitutioneller Neurose vorzukommen.*

*Bei Ischiaspatienten, wenigstens bei denjenigen, welche in den Krankenhäusern gepflegt werden, können in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle entweder bei der Untersuchung oder in der Anamnese gewisse Veränderungen oder Krankheitszustände*

nachgewiesen werden. Diese Veränderungen, welche hauptsächlich in den Knochenteilen und den Gelenken, aber auch in den Weichteilen, an den unteren Extremitäten, am Rücken oder im Becken und in dessen nächster Umgebung lokalisiert sind, können verschiedenster Art sein (s. o.), indem sie sowohl aus traumatischen, inflammatorischen, neoplastischen oder varicösen Veränderungen als auch aus Deformitäten und statischen Anomalien bestehen können.

Die Art, die Lokalisation, der Zeitpunkt für das Auftreten sowie vor allem die Frequenz dieser Veränderungen scheinen dafür zu sprechen, dass ihr Vorkommen bei Ischiasspatienten nicht zufälliger Natur ist, sondern dass sie ätiologische Bedeutung für das Entstehen der Ischiaskrankheit haben. In dieser Richtung spricht auch eine alte Erfahrung.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen den fraglichen Veränderungen und der Ischiaskrankheit kann, ebenso wie eine Menge von Umständen betreffs der ganzen Symptomatologie der Ischias, nicht auf Grund unserer bisher geltenden Theorien auf befriedigende Weise erklärt werden.

Die ätiologische Bedeutung der in Frage stehenden Veränderungen und Krankheitszustände für das Entstehen der Ischiasneuralgien kann aber in folgender Weise gedacht werden:

Durch die fraglichen Veränderungen entstehen entweder direkt an der betreffenden Stelle der Affektionen oder indirekt durch Reflexvorgänge, vor allem aber durch das Zustandekommen von statischen Störungen, chronische pathologische Reizzustände, welche, wie oben erwähnt, von Ischiasspatienten oft subjektiv empfunden werden.

Diese chronischen Reizzustände können, wahrscheinlich durch funktionelle Übermüdung, eine Veränderung im betreffenden Teile des Nervensystems herbeiführen. Diese sogen. »neuralgische Veränderung« äussert sich gewissermassen wie eine Überempfindlichkeit, welche bewirkt, dass fortgesetzte oder noch hinzukommende periphere Reize pathologische Reaktionen in Form von Schmerzen auslösen, welche durch Irradiations- (oder Reflex-) Vorgänge von den Patienten als Neuralgien empfunden werden. Diese Neuralgien entsprechen, wenn die Schmerzen im ganzen Ischiadikusgebiet irradiieren, dem klinischen Bild der Ischias; die bei Ischiasspatienten vorkommenden Anfälle von Lumbago und ischiasähnlichen Symptomen



sind von mehr begrenzten Irradiationen hervorgerufen und können als Ischiasequivalente angesehen werden.

Die periphere Reizgrösse, welche für das Zustandekommen der »neuralgischen Veränderung« erforderlich ist, scheint bei verschiedenen Individuen wesentlich variieren zu können. Es ist daher wahrscheinlich, dass hierbei eine besondere neuralgische Disposition eine sehr grosse Rolle spielt. Die gewöhnliche Kombination zwischen Ischias und allgemein nervöser Konstitution spricht auch dafür, dass gerade bei dieser Konstitution eine vermehrte neuralgische Disposition gewöhnlich ist. Ein solches Verhalten wäre auch leicht verständlich, da ja die nervöse Konstitution eine schon vorhandene vermehrte Empfindlichkeit und Ermüdbarkeit im Nervensystem bedeutet.

Die bei Ischiasspatienten vorkommenden »neuritischen« Ausfallssymptome können als sekundäre Folgen der funktionellen Überanstrengung erklärt werden.

Nach dieser Anschauungsweise ist also die Ursache der Ischiasneuralgie in einer Art funktioneller Überanstrengung der zentraleren Empfangsorgane im sensiblen Nervensystem zu suchen, wobei die erforderlichen peripheren Reize je nach der Grösse und Art der vorhandenen Widerstandskraft des Nervensystems sowohl an Quantität als an Qualität in hohem Grade variieren können.

Der Vorteil dieser neuen Betrachtungsweise scheint mir gross und offenbar zu sein. Auch wenn man fernerhin bei einzelnen Fällen finden sollte, dass »die Drucktheorie« oder die Annahme einer »idiopathischen Ischias« nicht völlig abgewiesen werden kann, so gewinnt man doch für die Mehrzahl der Ischiasfälle eine gemeinsame Anschauungsweise, durch welche eine Menge sonst dunkler Umstände erklärt werden können. Durch Rücksichtnahme auf die Art und den Grad der peripheren Veränderungen gewinnt man festere Anhaltspunkte für die Beurteilung von Prognose und Behandlung. Der in so vielen Fällen deutliche psychische Einschlag erhält seine Erklärung und dessen Grad wird gleichfalls ein Anhaltspunkt für die Beurteilung des Falles. Die Wirkung aller der genannten »drastischen« Behandlungsmethoden wird gleichfalls verständlicher. Dasselbe ist ebenso der Fall mit der Bedeutung aller der Momente, die eine alte Erfahrung als disponierend und hervorruhend charakterisiert hat. Man braucht nicht mehr darüber zu

streiten, in welchen Fällen man von primärer oder sekundärer Ischias, oder von Fehldiagnosen sprechen soll, und ebenso nicht darüber, welche Symptome als »wirkliche«, oder nur als ischias-ähnliche Symptome angesehen werden müssen, indem diese letzteren ebenso wie die Lumbago als Equivalente für Ischias anzusehen sind. Die in den Handbüchern hervorgehobenen schwierigen Differentialdiagnosen zwischen Ischias einerseits und Lumbago, sowie gewissen muskelt-rheumatischen Zuständen andererseits kommen dadurch in eine andere Beleuchtung. Weiter gewinnt man eine Erklärung für den in vielen Fällen so langwierigen Verlauf des ganzen Krankheitszustandes, der den rezidivierenden neuralgischen Anfällen zu Grunde liegt, und endlich auch für eine Menge anderer auf andere Weise schwer erklärlicher Symptome.

Wenn die Auffassung, die ich hier vorgeführt habe, richtig ist, erheben sich natürlich eine Menge interessanter Fragen, welche eine grosse Bedeutung für unsere ganze Auffassung von einer Menge anderer neuralgischer, myalgischer und (mono-)neuritischer Zustände haben. Ich will auf diese Fragen hier nicht näher eingehen, ich will nur betreffs Lumbago erwähnen, dass, wenn diese Krankheit, wo sie bei einem Ischiaspatienten vorkommt, ein, mit der Ischias equivalents Symptom ist, *es möglich wäre, dass Lumbago im allgemeinen ebenso wie auch der klinische Symptomenkomplex Insufficiencia vertebrae eine mit Ischias analoge ätiologische Entstehung hat.* Um diese Frage näher aufzuklären, habe ich an einem grösseren Material von Wehrpflichtigen Untersuchungen ausgeführt. Auf diese Untersuchungen, die mir sehr interessante, und meine Ansichten bekräftigende Resultate zu geben scheinen, werde ich in einer anderen Arbeit zurückkommen.

Schliesslich bitte ich alle diejenigen, welche mir mit liebenswürdigstem Entgegenkommen beim Sammeln meines Materials behilflich waren, nämlich die Herren Professoren I. HOLMGREN, H. C. JACOBÆUS und G. BERGMARK, sowie die Krankenhausdirektoren Dr. H. WETTERDAHL, I. HEDENIUS, A. JOSEFSON, E. WIKNER, O. LINDBOM und J. TILLGREN meinen warmen und tiefempfundenen Dank entgegenzunehmen.

### Zusatz.

Während ich mit der Übersetzung dieser Arbeit beschäftigt war, ist mir eine Arbeit von einem andern schwedischen Forscher, M. LJUNGBAHL (Allm. Svenska Läkartidn. d. 10 Okt. 1919) in die Hände gekommen. Dieser Verfasser sucht auf Grund theoretischer Erörterungen, gewisse besonders bei deformierenden Arthritiden und Spondylitiden gewöhnlich vorkommenden myalgischen und neuralgischen Schmerzen zu analysieren und kommt hierbei zu dem Resultate, dass diese Schmerzen mit Hilfe der MACKENZIESchen Lehre von dem Reflexschmerz erklärt werden können. Wenn ich auch in allen Punkten die hypothetischen Ausführungen LJUNGBAHLs nicht teilen kann, bin ich doch durch die Kenntnisnahme seiner interessanten Arbeit zu der Auffassung gekommen, dass seine Ansichten betreffs des Grundprinzips bei der Erklärung der fraglichen Symptome mit den meinigen prinzipiell analog sind.

### Litteratur.

1. ALEXANDER. Fehldiagnosen bei Ischias. Berl. Kl. W. 1912. S. 830.
2. BERNHARDT. Erkrank. d. perif. Nerven. NOTHNAGEL. Handb. Bd. 11: 1 u. 2.
3. EDINGER. Behandl. d. Erkrank. d. perif. Nerven, PENZOLDT u. STINZING. Handb. 1910. Bd. 4.
4. EULENBURG. Ischias. Realencycl. 1909.
5. GIBSON. An analysis of one thousand cases of primary sciatica. Lancet 1893.
6. HEIMANN. Über die Coincidenz von Rheum. art. ac. und Ischias. Inaug. Diss. 1883. (Ref. NOTHNAGEL. Handb. Bd. 11: 2).
7. HYDE. An analysis of two hundred cases of sciatica. Lancet. 1893.
8. JENDRASIK. Über neurasthenische Neuralgien. D. M. W. 1902.
9. KAULMETER. Bidrag till känned. om Spondylit. deform. Svenska Läk.-sällsk. Handl. 1918.
10. KAPPER. Zur Actiologie der Neuralgien. Ref. NOTHNAGEL. Bd. 11: 2.
11. LANGE. Zur Therapie der Ischias mit der Infiltrationsmethode nach J. LANGE. Med. Klin. 10. 1906.
12. LEESER. Ischias gonorrhoeica. Verhandl. d. deutsch. dermat. Ges. 6 Congr. Wien 1899.
13. LORTAL-JACOB et SABAREANU. Les sciaticques radiculaires etc. Rev. de Med. XXV. 11. 1905.

14. PAL. Neuralgia paraestetica ein Plattfuss symptom. W.-Kl. Rundschau 1901. (Ref. NOTHNAGEL. Handb.)
15. — — Iscialgie, Meralgie und Plattfuss. W.-Kl. Rundschau 1902.
16. PETRÉN. Remarks on sciatica and Morb. coxae senil. especially with regard to their treatment. Rev. of Neural. and Psych. p. 305. May 1909.
17. PLATE. Über die Anfangsstadien der Spond. deform. Fort. a. d. Geb. d. Röntg. Bd. 16. 1910.
18. QUENU. Traité de Chirurgie. (Duplay, Reclus). T. 2, p. 221.
19. REMARK. Neuritis u. Polyneuritis. NOTHNAGEL. Handb. Bd. 11: 3. 1900.
20. SCHANTZ. Objektive Symptome der Insuff. vertebrae. Arch. f. klin. Chir. Bd. 107. 1916.
21. SCHMIDT, A. Der Muskelrheumatismus. Bonn 1918.
22. VERAGUTH. Die Krankh. d. perif. Nerven. MOHR u. STAEHELIN. Handb. d. inn. Med. 1912. Bd. 5.

## Insända böcker.

Från Mr. Henry Frowde and Messrs Hodder & Stoughton  
(Oxford medical publications):

L. W. HARRISON, A manual of venereal diseases. London <sup>30</sup>/<sub>3</sub>  
1920. Pr. 16/- net.

LEONARD FINDLAY, Syphilis in childhood, London <sup>8</sup>/<sub>1</sub> 1920. Pr.  
8 6 net.

### Från författaren:

G. FRANK LYDSTON, Impotence and sterility with abberations  
of the sexual function and sex-gland implantation. Chicago  
1917.

ESKIL KYLIN, Några kapillärtrycksstudier med en för ända-  
målet konstruerad apparat. Göteborg 1920.

### Från redaktionen:

Acta societatis medicorum fennicarum Duodecim. Tom. 1, fasc.  
1—3. Helsinki 1919—1920.

Meddelelser fra den norske Nationalforening mot tuberkulosen.  
Februar 1920.





# Über den Gehalt des Blutes an Fett und über den Gehalt der Leber an Fett und Glykogen im diabetischen Koma.

Von

Dr. Med. H. CHR. GEELMUYDEN.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Christiania.)

Bekanntlich findet sich beim Phlorhidzinhund ein sogenannter Antagonismus zwischen dem Fettgehalt und dem Glykogengehalt der Leber (ROSENFELD<sup>1</sup>). Bei hungernden Phlorhidzintieren ist der Fettgehalt hoch, angeblich bis zu 75 % (LUSK<sup>2</sup>) und der Glykogengehalt sehr niedrig. Und wenn man nach Kohlenhydratfütterung eine kleine Menge Glykogen zur Ablagerung in der Leber bringen kann, so schwindet die Fettanhäufung in der Leber.

Ich habe diese Erscheinungen so gedeutet, dass die Glykogenarmut der Leber als ein stoffwechselphysiologisches Irritament wirkt, welches die Mobilisierung von Depotfett und dessen Wanderung zur Leber in Aktion treten lässt, damit die Leber Material zur Neubildung von Zucker bekommen soll.<sup>3</sup> Die Umbildung des Fettes geht aber so langsam von statten, dass der Organismus seinen Eiweissbestand angreifen muss, um sich den zur Erhaltung seiner Funktionen nötigen Zucker zu ver-

<sup>1</sup> Ergebn. Physiologie. II, 1. S. 51.

<sup>2</sup> Ergebn. Physiologie. XII. S. 315.

<sup>3</sup> Vortrag auf der skandinavischen Naturforscherversammlung in Christiania. 1916.

schaffen, weshalb auch der Eiweissumsatz beim hungernden Phlorhidzinhund bis auf das 5fache der Norm steigt.

Bei dem *akuten* Diabetes, welcher nach *totaler* Pankreasextirpation beim Hund eintritt, finden sich ganz ähnliche Verhältnisse: hochgradige Verfettung und Glykogenarmut der Leber sowie starke Steigerung des Eiweissumsatzes. Ob sich hier die Leberverfettung durch Kohlenhydratzufuhr zum Schwinden bringen lässt, ist meines Wissens noch nicht untersucht. Beim *chronischen* Diabetes, welcher sich nach *partieller* Pankreasextirpation beim Hund entwickelt, gestalteten sich die Verhältnisse anders. Die Leber enthält bei demselben etwas Glykogen aber keine grossen Fettmengen (SANDMEYER,<sup>1</sup> LANGFELDT<sup>2</sup>) und der Eiweissumsatz bleibt niedrig.

Auch nicht beim Diabetes mellitus des Menschen kommt es zur hochgradigen Verfettung der Leber. Die Leber ist kaum jemals vergrössert, und die sehr spärlichen quantitativen Bestimmungen von deren Fettgehalt, welche sich in der Litteratur finden, zeigen nur sehr mässige Werte (5—6 pct. IMRIE<sup>3</sup>) trotz hochgradiger Lipämie. Der Eiweissumsatz ist beim Diabetes mellitus nicht gesteigert (v. NOORDEN<sup>4</sup>).

Über den Gehalt der Leber an Glykogen beim Diabetes mellitus liegen in Anbetracht des grossen Interesses, das sich an dieses Thema knüpft, nur spärliche und wenig genaue Angaben vor. Fast alle sind älteren Datums und grösstenteils beziehen sie sich nur auf histologische Untersuchungen. Wenn quantitative chemische Bestimmungen zur Verwendung kamen, so wurden sie nach älteren weniger genauen Methoden ausgeführt. (Litteratur bei MAGNUS-LEVY<sup>5</sup>, NAUNYN<sup>6</sup>, v. NOORDEN<sup>7</sup>.) In der grossen Mehrzahl der Fälle fand sich die Leber glykogenarm oder ganz glykogenfrei. Die Lehre von der Dyszoomye (NAUNYN) oder der Azoomye (LÉPINE) wird deshalb auch von den Autoren nicht allein für die experimentellen Diabetesformen, sondern auch für den genuinen Diabetes mellitus des Menschen als zu Recht bestehend anerkannt.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. Biologie 29 und 31.

<sup>2</sup> Diese Zeitschrift 53. S. 1.

<sup>3</sup> The Journ. of biolog. chem. XX, 87. 1915.

<sup>4</sup> Der Zuckerkrankheit. 7. Aufl. 1917.

<sup>5</sup> OPPENHEIMERS Handb. der Biochemie. IV. 1. S. 357.

<sup>6</sup> Die Diabetes mellitus. 2te Aufl. 1906. S. 196.

<sup>7</sup> Handb. der Pathologie des Stoffwechsels. II. S. 17. 1907.

Es kommen aber auch Angaben vor über grösseren Glykogengehalt der Leber beim Diabetes mellitus, selbst bei kohlenhydratarmer Diät (FRERICHS,<sup>1</sup> KÜLZ<sup>2</sup>). v. NOORDEN<sup>3</sup> fand erhebliche Mengen von Glykogen in der Leber nur da, wo entweder der Tod nicht durch den Diabetes erfolgte (0,7 resp. 1,8 pct) oder wo kurz vor dem Tode Lävulose verabfolgt war (2,5 pct). KÜLZ<sup>2</sup> und EHRLICH<sup>4</sup> fanden nennenswerte Mengen von Glykogen in der Leber bei Diabetikern, die vor dem Tode strenge Fleischdiät befolgten. KÜLZ schätzt das Gesamtglykogen der Leber in seinem Falle auf 10—15 gr. ROSENBERG<sup>5</sup> untersuchte mikroskopisch den Glykogengehalt der Leber in 125 Fällen verschiedener Krankheiten, davon 16 von Diabetes mellitus und fand sehr wechselnde Mengen. Er konnte bezüglich der Menge des Glykogens in der Leber keinen Unterschied von anderen Krankheiten konstatieren. Das untersuchte Material bot häufig völlig negative Befunde dar, in einigen Fällen waren jedoch sehr grosse Mengen Glykogen nachweisbar. HELLY<sup>6</sup>) bespricht neben glykogenarmen Fällen einen Fall eines im typischem Koma verstorbenen 24-jährigen Diabetikers, welcher bei milder Jahreszeit (September) erst am folgenden Tage zur Obduktion kam und dabei noch 0,45 pct Glykogen in der Leber aufwies, welche Quantität mindestens um  $1\frac{1}{2}\%$  zu erhöhen wäre. Kontrollversuche an Hunden lehrten nämlich, dass bei Aufbewahrung der Leber im Kälteschrank der Glykogengehalt derselben von 24 zu 24 Stunden in den Verhältnissen 3,5 : 3,0 : 2,5 abnahm. Daraus schliesst HELLY, dass »selbst sehr schwere Diabetesformen mit bisweilen recht erheblichem Glykogengehalt in der Leber verlaufen können».

Möglicherweise hat HELLY darin Recht. Sein Fall ist aber für eine solche Ansicht nicht beweisend. Denn das Koma kann unzweifelhaft auch in Fällen eintreten, wo die diabetische Stoffwechselstörung ihre höchste Intensität anscheinend lange noch nicht erreicht hat. So sah ich selbst eine Patientin nach einer leichten körperlichen Anstrengung im typischen dyspnoischen Koma sterben, bei welcher ich einige Tage früher im Tagesharn ca. 1 gr Ammoniak bestimmt hatte, während

<sup>1</sup> Über den Diabetes. Berlin 1884.

<sup>2</sup> PFLÜGERS Archiv 13, 267. 1867.

<sup>3</sup> l. c.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 6, 33. 1883.

<sup>5</sup> ZIEGLERS Beiträge 49, 284. 1910.

<sup>6</sup> Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 15. 464. 1914.

bei einem anderen Patienten das Koma noch Monate auf sich warten liess, trotz Ausscheidung von 8—10 gr Ammoniak täglich. Das Eintreten des Koma ist demnach gar kein Masstab für die Schwere der Stoffwechselanomalie beim menschlichen Diabetes.

Für die uns vorzugsweise interessierende Frage, ob zwischen dem Glykogengehalt der Leber und dem Syndrom der Fettwanderung und Ketonurie beim Diabetes mellitus gesetzmässige Beziehungen bestehen, wie es bei den übrigen mit Fettwanderung und Ketonurie verbundenen Stoffwechselanomalien, der Phosphorvergiftung dem Pankreas- und Phlorhizindiabetes u. s. w. augenscheinlich der Fall ist, lässt sich an der Hand der vorliegenden Angaben über den Glykogengehalt der Leber beim Diabetes mellitus gar nicht erörtern. Die Autoren berichten meistens viel zu einseitig nur über das Leberglykogen ohne sich auf eine stoffwechselphysiologische Charakteristik ihrer Fälle einzulassen. Um die Beziehungen des Glykogengehaltes der Leber zum Fettgehalt desselben Organs und des Blutes, zum Eiweissumsatz, zur Ketonurie u. s. w. beim Diabetes mellitus feststellen zu können, müssen natürlich systematische Untersuchungen angestellt werden, welche so weit wie möglich alle in Betracht kommenden Glieder im stoffwechselphysiologischen Symptomenbild des schweren Diabetes berücksichtigen. Solche Untersuchungen fehlen bis jetzt gänzlich. Sie sind aber durchaus notwendig zum tieferen Verständnis der diabetischen Stoffwechselanomalie.

Auch ich war nicht in der Lage, solche systematischen Untersuchungen, welche allen modernen Anforderungen an die Methodik und Kritik entsprechen könnten, anzustellen. Dies wird nur der leisten können, der über eine auf stoffwechselphysiologische Untersuchungen eingerichtete klinische Anstalt verfügt. Besonders eignet sich ein Privatklientel für solche Untersuchungen nicht. Ich musste mich deshalb damit begnügen, mein Material aus den pathologisch-anatomischen Instituten des Reichshospitals und des städtischen Krankenhauses auf Ulevold in Christiania zu beziehen.<sup>1</sup> Die klinischen Angaben über die verschiedenen Fälle, die ich aus den Krankenjournalen und

---

<sup>1</sup> Für die Überlassung des Materials bin ich den Herrn Direktoren dieses Institutes Prof. F. HARBITZ und Dr. E. H. HANSTEEN sowie den Herrn Direktoren der klinischen Abteilungen der Krankenhäuser namentlich den Herrn Prof. S. LAACHE und P. HOLST zum besten Dank verpflichtet.



durch direkte Besprechung mit den behandelnden Ärzten sammeln konnte, genügen durchaus nicht zur erschöpfenden stoffwechselphysiologischen Charakteristik der Fälle. Meistens waren es Kranke, die in schon beginnendem Koma ins Krankenhaus gebracht waren und deren genaue stoffwechselphysiologische Untersuchung nicht mehr möglich war. Und wenn es sich in einigen Fällen um Patienten handelte, die nach längerem Aufenthalt im Krankenhaus starben, so waren die Angaben, die ich über deren Beköstigung, über Harnanalysen u. s. w. erhalten konnte, gerade für die letzten Lebenstage aus leicht begreiflichen Gründen meistens nicht sehr genau.

Ich bestimmte den Fettgehalt des Vollblutes und der Leber sowie den Gehalt der Leber an Glykogen. Zur Fettbestimmung der Leber diente die Methode von KUMAGAWA-SUTO<sup>1</sup> bei welcher bekanntlich Fettsäuren + Cholesterin bestimmt werden. Der Fettgehalt des Blutes wurde anfangs bei ein paar Fällen nach derselben Methode ermittelt, später nach der Methode von SHIMIDZU,<sup>2</sup> die etwas höhere Werte gibt. Zum Vergleich bestimmte ich auch den Fettgehalt des Blutes und der Leber bei einigen Nichtdiabetikern, die meistens an Influenzaphemonie gestorben waren. Die gefundenen Werte lassen sich für das Blut auch mit BLOORS Befunden bei normalen Menschen vergleichen.

Normalwerte (%) für das Blut nach BLOOR:<sup>3</sup>

		Gesamtfettsäuren	Cholesterin	Summe
Männer	Hoch	0,41	0,25	0,66
	Mittel	0,36	0,21	0,57
	Niedrig	0,29	0,19	0,48
Weiber	Hoch	0,42	0,24	0,66
	Mittel	0,36	0,23	0,59
	Niedrig	0,32	0,21	0,53

Den Glykogengehalt der Leber bestimmte ich nach der Methode von PFLÜGER.<sup>4</sup>

Ich glaube, dass die von mir für die Leber gefundenen Werte für das Fett auch für die noch lebenden Patienten

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. 8, 337. 1908.

<sup>2</sup> Biochem. Zeitschr. 28, 237. 1910.

<sup>3</sup> The Journ. of biolog. chem. 26. S. 424.

<sup>4</sup> PFLÜGERS Archiv 103, 169. 1904.

gültig sind. Zwei Fettbestimmungen, die ich in derselben Leber mehrere Tage nach einander ausführte, stimmten nämlich gut überein. Nicht so zuverlässig dürften die Fettbestimmungen im Blute ausgefallen sein. Das Blut wurde aus dem Herzen und den grossen Gefässen gesammelt. Es fanden sich in demselben Koageln, die bei der Abmessung und Wägung der zur Analyse bestimmten Blutproben durch ein Sieb entfernt werden mussten. Eine gleichmässige Mischung des Blutes war wegen dieser Koageln nicht möglich. Sie können sehr wohl namentlich bei den höheren Graden der Lipämie etwas mehr oder etwas weniger Fett enthalten haben als das noch flüssige Blut.

Was den Gehalt der Leber an Glykogen betrifft, so hat derselbe sicher nach dem Tode abgenommen. Einige Patienten wurden erst 48 Stunden nach dem Tode obduziert. Sollte man den Glykogenschwund nach den Angaben von HELLY berechnen, so würden in den meisten Fällen 0,5 bis 1 % oder wahrscheinlich noch mehr zu den gefundenen Werten hinzuzuzählen sein. Denn es ist von vorn herein zu vermuten, dass die Verzuckerung des Glykogens beim schweren Diabetiker noch schneller von Statten geht, als beim normalen Hund.

Ich habe meine Diabetesfälle in einer Tabelle nach steigendem Glykogengehalt der Leber geordnet.

### Diabetiker.

Fall		Leber					Blut
		Gewicht	Glykogen		Fett		Fett
			Gr	%	Gr	%	
I. Anton E. 54 Jahre alt.	Eintritt ins Spital $18\frac{1}{2}$ 19. Tod $20\frac{1}{2}$ 19 2 Uhr 37 Min. p. m. Obduktion $21\frac{1}{2}$ 19 11 Uhr a. m. Aus dem Krankenjournal: Harn: Allb. $\div$ , Zucker 7 %, Gerh. $\div$ , Legal $\div$ . Sektionsdiagnose: Doppelseitige Broncho- pneumonie. Fibrinopurulenter Plenritis.	1635			2,63	43,0	0,37 (Sh)
II. Andrea L. Wittwe. 67 Jahre alt.	Eintritt ins Spital $22\frac{1}{2}$ 19. Tod $24\frac{1}{2}$ 19 im Koma 4 Uhr 10 Min. a. m. Diabetes seit 2 Jahren. Sehr mager. Obduktion $25\frac{1}{2}$ 19 10 Uhr a. m. Harn aus der Blase: Gerh. + Legal + Fehling + Polarimetr. 3,51 % Zucker.	1172	Spur		7,32	85,8	1,68 (Sh) Serum opalescent.

Fall		L e b e r					Blut
		Ge- wicht	Glykogen		Fett		Fett
			Gr	%	Gr	%	
III. Albert B. 48 Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>26</sup> / <sub>9</sub> 19. Tod im Koma <sup>28</sup> / <sub>9</sub> 5 Uhr 15 Min. a. m. Diabetes-symptome seit einem Monat. Beim Eintritt somnolent. Bekam 50 gr Brot und <sup>1</sup> / <sub>4</sub> Liter abgerahmte Milch. natr. bicarb. Der Harn enthielt 7.7 % Zucker. NH <sub>3</sub> 0,51 Gr per Liter. Gerh. . . Obduktion <sup>29</sup> / <sub>9</sub> 10 Uhr a. m.	1470	0,06	0,82	5,52	81,1	0,93 (Sh)
IV. Lars L. 53 Jahre alt.	Diabetes mellitus. Lymphangitis. Eintritt ins Spital <sup>6</sup> / <sub>11</sub> 18. <sup>8</sup> / <sub>11</sub> Liegt im Koma. Tod <sup>9</sup> / <sub>11</sub> 18 10 Uhr 30 Min. a. m. Obduktion <sup>9</sup> / <sub>11</sub> 18 10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Uhr a. m.	1722	0,06	0,95	2,99	61,5	0,38 (Sh) Serum klar.
V. Jenny I. 59 Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>7</sup> / <sub>4</sub> 19. Tod <sup>7</sup> / <sub>4</sub> 19 12 Uhr nachts. Kaum echtes Koma. Diffuse Peritonitis. Diabetes seit dem Sommer 1918. Hat keine Diät gehalten. Bewusstlos seit <sup>6</sup> / <sub>4</sub> morgens. Obduktion <sup>8</sup> / <sub>4</sub> 10 Uhr a. m.	1250	0,16	2,03	3,64	45,6	0,48 (Sh)
VI. Charles J. 18 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>16</sup> / <sub>2</sub> 19. Tod im Koma <sup>17</sup> / <sub>2</sub> 2 Uhr 50 Min. p. m. Erbrechen seit <sup>12</sup> / <sub>2</sub> . Sehr mager. Harn enthielt 4,5 % Zucker. Alb. + Gerh. + Legal + Blut +. Grosses Atmen <sup>16</sup> / <sub>2</sub> . Obduktion <sup>18</sup> / <sub>2</sub> 11 Uhr a. m. Harn aus der Blase: Heller + Gerh. + (schwach) 2,78 % Zucker. Das Blut setzt beim Zentrifugieren in kleinen Gläsern ab: 1. Eine oberste Fettschicht, 2 mm hoch, welche aus Fettkörnern in allen Grössen, von staubförmigen bis grösseren Tropfen, besteht. 2. Eine opake, granviolette Schicht 20 mm hoch, welche staubförmige Fettkörnchen enthält. 3. Eine klare violette Schicht, 3 mm hoch. 4. Eine 1 mm hohe weisse Schicht, welche aus weissen Blutkörperchen besteht. 5. Die Cruorschicht 70 mm hoch.	0,21		5,02		2,55 (Sh)	
VII. Maren K. 57 Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>7</sup> / <sub>8</sub> 18. Tod im Koma <sup>2</sup> / <sub>11</sub> 18 7 Uhr p. m. Vom <sup>30</sup> / <sub>10</sub> ab ein wenig Temperatursteigerung (38°–38,5°). <sup>27</sup> / <sub>10</sub> Kohlenhydratfreie Diät. 4,2 % Zucker. Gerh. + 3,91 gr NH <sub>3</sub> . <sup>30</sup> / <sub>10</sub> Kohlenhydratfreie Diät. 2,8 % Zucker. Gerh. + 4,42 gr NH <sub>3</sub> . <sup>1</sup> / <sub>11</sub> Kohlenhydratfreie Diät. 2,00 % Zucker. Gerh. + 5,68 gr	1930	0,21	4,13	4,01	77,4	0,74 (Sh) Serum getrübt.

Fall		L e b e r					Blut
		Gewicht Gr	Glykogen		Fett		Fett %
			%	Gr	%	Gr	
	NH <sub>3</sub> . Am letzten Lebenstag 60 gr Hafermehl und 60 gr Butter gegessen. Obduktion <sup>4</sup> / <sub>11</sub> 18 10 Uhr a. m.						
VIII. Paul L. 53 Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>6</sup> / <sub>11</sub> 18. Tod im Koma <sup>26</sup> / <sub>11</sub> 4 Uhr 30 Min. p. m. <sup>25</sup> / <sub>11</sub> Haferkur. Harn 2,2 % Zucker. Früher bloss Spüren. Höchster Wert 1,4 %. <sup>26</sup> / <sub>11</sub> Natr. bicarb. intravenös. Hat wenig gegessen. Ammoniak. <sup>17</sup> / <sub>11</sub> . 2,63 gr. <sup>20</sup> / <sub>11</sub> . 2,8 „ <sup>24</sup> / <sub>11</sub> . 2,95 „ <sup>26</sup> / <sub>11</sub> . 2,47 „ (Haferkur). Obduktion <sup>27</sup> / <sub>11</sub> 10 Uhr a. m. Harn aus Blase sauer. Heller + + Gerh. + + Polarimetr. 0,59 % Zucker.	1900	0,69	13,0	5,47	104,0	0,68 (Sh)
IX. Simen S. 14 Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>3</sup> / <sub>6</sub> 18. Tod im Koma <sup>21</sup> / <sub>9</sub> 18 3 Uhr 30 Min. a. m. Hat während der letzten Tage wenig gegessen. Niedrige Acidose (2,7 gr NH <sub>3</sub> ). Obduktion <sup>23</sup> / <sub>9</sub> 10—11 Uhr a. m.	1050	1,27	13,3	6,77	71,1	Serum getrübt.
X. Hanne Sofie J. 41 Jahre alt.	Eintritt ins Spital <sup>24</sup> / <sub>10</sub> 19. Tod im Koma. <sup>24</sup> / <sub>10</sub> abends im Koma. Durst und Mattigkeit seit dem Frühling 1919. Keine diätetische Behandlung. <sup>23</sup> / <sub>10</sub> . Diarrhoe und Erbrechen »Geistesabwesend«. Grosses Atmen. Bekam Zucker und Hafersuppe. Natr. bicarb. intravenös. <sup>24</sup> / <sub>10</sub> Harn: 1,5 % Zucker Gerh. + +.	1480	3,02	44,7	4,70	64,6	0,635 (Sh)
Nichtdiabetiker.							
XI. Johan M. 53 Jahre alt.	»Spanische Pneumonie.« Vitium cordis. Lues. Eintritt ins Spital <sup>16</sup> / <sub>7</sub> 18. Tod <sup>3</sup> / <sub>10</sub> 6 Uhr 25 Min. a. m. Obduktion <sup>4</sup> / <sub>10</sub> 11 Uhr a. m.		÷		2,97		0,39 (K. S.)
XII. Karoline S. 30 Jahre alt.	»Spanische Pneumonie.« Temperatur hoch (39°) vom Eintritt ins Spital bis zum Tode. Eintritt <sup>8</sup> / <sub>10</sub> 18. Tod <sup>13</sup> / <sub>10</sub> 18. Obduktion <sup>14</sup> / <sub>10</sub> 10 Uhr a. m. Ziemlich fette Leiche.		0,66		5,38		0,37 (K. S.)

Fall		L e b e r					Blut
		Gewicht	Glykogen		Fett		Fett
			Gr	%	Gr	%	
XIII. Jenny W. 32 Jahre alt.	Eintritt ins Spital $16\frac{1}{10}$ 18. Tod $19\frac{1}{10}$ 18 6 Uhr 20 Min. p. m. Temperatur 38 —38,7. Obduktion $21\frac{1}{10}$ 10 Uhr a. m. Schr magere Leiche. Tuberculöse Enteritis. Lungen tuberculös.		0,205		5,39		
XIV. Olga J. $12\frac{1}{2}$ Jahre alt.	Pneumonia crouposa. Eintritt ins Spital $30\frac{1}{1}$ 19. Tod $2\frac{1}{2}$ 19 2 Uhr p. m. Temperatur 39,5. Obduktion $4\frac{1}{2}$ 19 10 Uhr a. m.	1150	0,074	0,85	2,75	31,7	0,427 (Sh)

Das hier mitgeteilte Material ist in Bezug auf stoffwechselphysiologische Charakteristik sehr mangelhaft. U. a. liegen Angaben über die für die Beurteilung desselben von unserem Gesichtspunkte aus so wichtige Ketonurie und Azidose nur in wenigen Fällen vor. Und Bestimmungen des Eiweissumsatzes fehlen gänzlich.

Aber trotz der fragmentarischen Beschaffenheit des Materials lassen sich doch einige orientierende Schlüsse aus demselben ableiten. Erstens werden die Angaben in der älteren Litteratur, dass die Leber von Diabetikern nicht unbeträchtliche Mengen von Glykogen enthalten kann, bestätigt. Unsere Fälle VIII bis X zeigen dieses. Schwieriger ist es zwischen dem Glykogengehalt der Leber und der Schwere der Stoffwechselanomalie Beziehungen abzuleiten. Es kommt natürlich darauf an, nach welchen Änderungen des Stoffwechsels wir die Schwere der Krankheit beurteilen. Tun wir dies nach dem Grade der Azidose, wie es wohl gewöhnlich geschieht, so sehen wir, dass in den Fällen mit Azidose (VII, VIII und IX, vielleicht auch X), gerade die höchsten Werte für das Leberglykogen gefunden wurden. Die Leber dieser Patienten enthielten sicher viel mehr Glykogen als die Leber pankreas- und phlorhidzindiabetischer Hungerhunde.

Einfache Beziehungen zwischen Leberfett und Leberglykogen scheinen nicht zu bestehen. Zwar enthält die Leber, in welcher der höchste Prozentgehalt an Fett (7,3) gefunden wurde (Fall II), nur Spuren von Glykogen und im Fall III mit 5,5 %



Leberfett fanden sich ebenfalls kaum mehr als Spuren von Glykogen in der Leber. In Fällen mit höherem Glykogengehalt der Leber (VIII und X) finden sich aber auch hohe Fettwerte.

Der Fettgehalt des Blutes war in den meisten meiner Fälle übernormal und in einigen Fällen (II, VI und VII) bestand ausgesprochene makroskopisch sichtbare Lipämie. Aber selbst im Falle VI mit 2,55 % Fett im Blute bestand keine besonders ausgesprochene Fettleber, was mit dem Befunde von IMRIE übereinstimmt.

Es bestehen also beim genuinen Diabetes mellitus des Menschen andere Verhältnisse in Bezug auf den Fett- und Glykogengehalt der Leber als beim Phlorhidzindiabetes und beim akuten Pankreasdiabetes des Hundes. Die Leber ist bei diesen Zuständen stark vergrößert und ihr Fettgehalt erreicht weit höhere Werte als beim Diabetes mellitus. Umgekehrt scheint das Blut beim Diabetes mellitus einen weit höheren Fettgehalt (bis über 25 %) erreichen zu können als bei den experimentellen Diabetesformen, bei denen hochgradige Lipämie meines Wissens bis jetzt noch nicht gefunden wurde.

Man hat behauptet, dass der Pankreasdiabetes des Hundes und der Diabetes mellitus des Menschen zwei ganz verschiedene Stoffwechselanomalien darstellen, welche mit einander nicht viel mehr gemein haben als die Hyperglyhämie und die Glykosurie. Diese Behauptung stützt sich hauptsächlich auf den Befund, dass der Eiweissumsatz beim pankreasdiabetischen und phlorhidzindiabetischen Hund enorm in die Höhe steigt, beim Diabetes mellitus dagegen fast normal bleibt (FALTA<sup>1</sup>). Diese Anschauung wird anscheinend auch durch die oben mitgeteilten Befunde gestützt. Die Leber des Menschen mit schwerem Diabetes enthält Glykogen und wenig Fett, die des Hundes nach totaler Pankreasexstirpation viel Fett und nur sehr kleine Reste von Glykogen.

Sieht man aber näher zu, so glaube ich, wird es sich herausstellen, dass der Diabetes mellitus des Menschen und der akute Diabetes nach totaler Pankreasexstirpation beim Hunde nicht prinzipiell, sondern nur quantitativ verschiedene Stoffwechselanomalien darstellen. Der *chronische* Diabetes nämlich, welcher sich beim Hunde nach partieller Pankreasexstirpation entwickelt, und welcher doch wohl kaum vom akuten Diabets nach

---

<sup>1</sup> Berliner Klin. Wschr. 1908 Nr 2.

totaler Pankreasexstirpation von Grund aus verschieden ist, gleicht nicht diesem akuten Pankreasdiabetes, sondern dem chronisch entwickelten, genuinen Diabetes mellitus des Menschen. Bei beiden finden sich Glykogenreste in der Leber, keine stark entwickelte Fettleber und keine abnorme Steigerung des Eiweissumsatzes (LANGFELD<sup>1</sup>). ALLEN<sup>2</sup>).

Ich glaube, dass die stoffwechselphysiologischen Unterschiede zwischen den akuten und chronischen Diabetesformen folgendermassen zu erklären sind:

Wir wissen, dass die Vorgänge im intermediären Stoffwechsel nicht nach starren Formeln oder Schemen verlaufen, sondern dass sie modifiziert oder, wie man sich gewöhnlich ausdrückt »umgestimmt« werden können. Namentlich scheint dies für die Funktionen des Fettstoffwechsels zu gelten. Ein Hund bekommt auf kohlenhydratfreie Diät gewöhnlich keine Ketonurie. Wird aber der Hund längere Zeit mit kohlenhydratreichem Futter ernährt so tritt Ketonurie nach Entfernung der Kohlenhydrate aus dem Futter ein (v. NOORDEN<sup>3</sup>). Umgekehrt kann eine Ketonurie bei Menschen nach langdauernder Entziehung der Kohlenhydrate aus der Nahrung zurückgehen und zuletzt ganz verschwinden. Der Organismus gewöhnt sich an die einseitige Ernährung und nützt sie dadurch für seine Zwecke besser aus, so dass nichts von unverbrauchten Stoffwechselschlacken im Harn verloren geht.

Ich glaube, dass die langsame Entwicklung des Diabetes beim Menschen und beim Hund nach partieller Pankreasexstirpation daran Schuld ist, dass der Diabetes in diesen beiden Fällen ein etwas anderes stoffwechselphysiologisches Bild darbietet als der akute Diabetes nach totaler Pankreasdiabetes beim Hund. Beim akuten Diabetes fällt das Pankreashormon plötzlich weg. Die Leber verliert ihr Glykogen, was zur Folge hat, dass das Depotfett zur Leber wandert, um der Leber Material zur Neubildung von Zucker zu verschaffen. Die Bildung von Zucker aus Fett geht aber nicht schneller, sondern eher langsamer von statten, als beim normalen Hund. Denn zur Überführung von Fett in Zucker ist es notwendig, dass die Leber Glykogen enthält. Darauf weisen mehrere Tatsachen hin u. a. die, dass die Ketonkörperbildung besonders bei Gly-

<sup>1</sup> Mündliche Mitteilung.

<sup>2</sup> Zitiert nach JOSLIN. Treatment of diabetes. Second edition 1917. S. 78.

<sup>3</sup> Die Zuckerkrankheit. 7. Aufl. S. 201.

kogenarmut der Leber eintritt. Die Folge der langsamen Zuckerbildung aus Fett bei dem seines Pankreas vollständig beraubten Hundes ist die, dass das in die Leber eingewanderte Fett nur zum kleinen Teil dort in Zucker umgesetzt wird. Es staut sich in der Leber an, und es entsteht eine Fettleber. Weil aber der Organismus nicht ohne Verbrauch von Zucker weiter leben kann, so ist die weitere Folge dieses Zustandes die, dass der Organismus sein Zucker aus Eiweiss bilden muss. Daraus ergibt sich dann die gewaltige Steigerung des Eiweissumsatzes beim akuten Phlorhidzin- und Pankreasdiabetes.

Beim chronischen Diabetes nach partieller Pankreasexstirpation beim Hunde und beim chronischen Diabetes mellitus des Menschen dagegen gewinnt die Leber Zeit, um sich auf eine schnellere Umsetzung von Fett in Zucker einzurichten, vielleicht sogar selbst wenn ihr Gehalt an Glykogen gering ist. Der Zuckerbedarf des Organismus wird vom Fett befriedigt. Es entsteht keine hochgradige Verfettung der Leber, und es kommt nicht zur Steigerung des Eiweissumsatzes.

Bei dieser Betrachtungsweise sind die Unterschiede im Stoffwechsel beim akuten Pankreasdiabetes des Hundes und beim Diabetes mellitus des Menschen auf Unterschiede in den Geschwindigkeiten, mit welchen sich die Vorgänge im intermediären Stoffwechsel, in Casu die Zuckerbildung aus Fett in der Leber, abspielen, zurückgeführt. Dass die Geschwindigkeiten der Stoffwechselvorgänge variabel und regulierbar sein müssen, scheint mir von vorn herein so selbstverständlich, dass es keiner ausführlicheren Begründung bedarf.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Ich habe die hier ganz kurz skizzierten Gedanken in zwei Vorträgen im Verein für innere Medizin in Christiania ausführlicher entwickelt und begründet. Die Vorträge werden in »Norsk magasin for lægevidenskaben« gedruckt.

## The kinetics of the ketonic decomposition of aceto-acetic acid.<sup>1</sup>

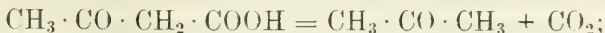
By

ERIK M. P. WIDMARK.

### I. Introduction.

The numerous researches into the origin of *aceto-acetic acid* in the animal organism have directed more and more attention to this acid as an important product of intermediary metabolism, common to a whole number of organic compounds which form part of the diet and are in some respects of very different nature. In regard to the further transformation of the aceto-acetic acid the following possibilities have principally been considered:

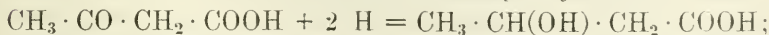
a) a ketonic decomposition with formation of acetone and carbon dioxide:



b) an acid hydrolysis with formation of two molecules of acetic acid:



c) a reduction, with formation of  $\beta$ -oxybutyric acid:



d) an oxidation.

---

<sup>1</sup> Received February 3rd, 1920.



The first of these reactions, as is well known, takes place spontaneously in a large degree both in alkaline and acid reaction, and is the cause of the instability of this compound. It must also undoubtedly take place in the diabetic organism. That the aceto-acetic acid is to any great extent decomposed in the same way in the normal organism cannot on the other hand be considered proved. In spite of the fact that this has for many years formed a central problem of research in diabetes, and notwithstanding the abundant literature which exists in this branch of medicine, no researches into the kinetics of the ketonic decomposition of the aceto-acetic acid have yet seen the light of day. In my opinion however it is necessary that an intimate knowledge of the reaction, as it takes place outside the body, without influence on the part of the organism, should form the foundation for a rational study.

Owing to the great courtesy of Professor NIELS BJERRUM I have been able to carry out a part of this investigation at the chemical Laboratory of the Royal Veterinary and Agricultural College, Copenhagen. I desire to express my sincerest thanks to Prof. BJERRUM for having placed the wealth of his experience and his excellent guidance at my disposal.

It is not my intention in this paper to enter in detail into the biological aspects of the problem. The principal object of my research is to explain the dynamics of the decomposition of aceto-acetic acid with varying hydrogen ion concentration.

In order to render the following exposition clearer and easier to understand I give here at the outset the working hypothesis which has guided me in my researches, and which as a result of the experiments has won full confirmation. *The aceto-acetic ion and the undissociated aceto-acetic acid molecule have different velocities of decomposition, that of the former being less than that of the latter. In alkaline solutions, where the salt is almost entirely dissociated, the decomposition therefore proceeds with the velocity of the ion: the reaction is here of the first order. In strong mineral acid solutions, where the aceto-acetic acid is practically undissociated, the reaction proceeds with the velocity of the acid molecule, and is likewise of the first order; and in solutions near the neutral point, where the aceto-acetic acid is only partly dissociated, the velocity of decomposition is determined by the dissociation, it being possible to express the velocity of the reaction by*



the following formula, which holds good for any hydrogen ion concentration:

$$V = aV_j + (1 - a)V_m$$

where  $V$  = the velocity-constant of decomposition of the entire compound,  $V_j$  = the velocity-constant of decomposition of the ion and  $V_m$  = that of the acid molecule, and  $a$  = the degree of dissociation.

## II. Method.

As is well known, the alkyl substitutes of the aceto-acetic acid ethyl ester may, under the influence of acids or alkalis, undergo decomposition either with formation of ketone and carbon dioxide, or with formation of acetic acid and alkyl substitutes of acetic acid. The former decomposition takes place in slightly alkaline or acid solutions, the latter in strongly alkaline solutions. The aceto-acetic acid itself undergoes ketonic decomposition almost exclusively, and in acid solutions this process is so complete that the estimation of the acetone formed can quite well be used as an indirect means of quantitatively estimating the aceto-acetic acid. Even in alkaline solutions it is chiefly ketonic decomposition that takes place. In a few preliminary experiments with alkaline fluid it was proved that the acid decomposition first arose with very strong alkaline reaction. A greater quantity of acetic acid than that which might be thought to be present from the beginning as an impurity in the preparation could only be shown at about 3—4 n of alkali, and therefore with an alkali concentration lying considerably above that used in the following kinetic experiments. The decomposition in these experiments may therefore be considered to have proceeded quantitatively in the ketonic direction.

In MESSINGER'S method for estimating acetone we have an excellent means of estimating one of the two products of decomposition of the aceto-acetic acid. But since the aceto-acetic acid itself combines with iodine, this method presupposes that before the estimation the acetone is isolated from the aceto-acetic acid, an isolation which can be performed either by distillation *in vacuo* at a low temperature, or by blowing, when the air will carry the volatile acetone with it. However both these processes take a long time, and are therefore

unsuitable to kinetic measurements when the velocity of decomposition is great. There is a danger that during the process the aceto-acetic acid will decompose to so great an extent that too high values will be obtained for the acetone formed. And if, on the other hand, an attempt is made after the isolation of the acetone to decompose the remaining aceto-acetic acid by boiling in acid solution, and to estimate the acetone formed in equivalent quantities with the aceto-acetic acid, the result is a similar error, although in the opposite direction: the amount of aceto-acetic acid found will be greater than the actual amount.

In WINKLER's method for the titration of alkali in the presence of carbonate, however, we have a method sufficiently accurate to enable us to follow the decomposition of the aceto-acetic acid.

On the decomposition of the aceto-acetic acid in alkaline solution the carbon dioxide yields carbonate with excess of sodium hydroxide, which may be precipitated with barium chloride. The sodium of the carbonate passes over into neutral sodium chloride, and insoluble barium carbonate is precipitated. If the solution is now titrated with hydrochloric acid and phenolphthalein as indicator, it will be found that the alkalinity of the solution diminishes in proportion as the aceto-acetic acid is decomposed ( $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{COONa} + \text{BaCl}_2 + \text{NaOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 + \text{BaCO}_3 + 2 \text{NaCl}$ ). The difference between the hydrochloric acid used in a certain sample and that consumed after complete decomposition is equivalent to the amount of undecomposed aceto-acetic acid present in the sample. The same process can be employed with decomposition in acid fluid, provided that care is taken that the carbon dioxide formed is not allowed to escape, and that excess of titrated hydroxide is added before the addition of the barium chloride.

In detail the estimations have been carried out as follows.

#### 1. Preparation of aceto-acetic acid solutions by hydrolysis of the ethyl ester.

GOLDSCHMIDT and OSLAN<sup>1</sup> have shown that the saponification of the ethyl aceto-acetate with sodium hydroxide is a reaction

<sup>1</sup> *Berichte*, 1900, 32, III, 3390.

of the first order with average velocity 0,008 at 25° C., calculated with BRIGG's logarithms. The time when the decomposition is half over is therefore about 35 min., and after about 6 hours the ester is to all intents and purposes hydrolysed. In our experiments hydrolysis has usually taken place at a temperature of from 18 to 25 degrees, and the solution has been left to stand for 18—20 hours before being used in the decomposition experiments. For the experiments a preparation from KAHLBAUM has been used. On account of the smallness of the quantity at my disposal no purification of the preparation could be performed. In general there was consumed for the hydrolysis of about 15—16 millimols of ester some tenths of a millimol more sodium than was theoretically calculated. This I ascribe to the impurity of the ester due to acetic ether.

The final titer after the decomposition of the aceto-acetic acid also shows somewhat higher values (less hydrochloric acid was used) than the value given by theoretical calculation. This discrepancy can also be explained by the contamination with ethyl acetate.

In most of the experiments about 15—16 millimols of ethyl aceto-acetate were saponified at a time, in about 50 ccm. solution containing 1,08—5 molecules of sodium per molecule of ester. At room temperature and with the proportion of alkali and the concentration mentioned, the saponification may be concluded without the decomposition of any appreciable quantity of aceto-acetic acid. The addition of barium chloride gives little or no precipitation.

## 2. The kinetic measurements.

All the decomposition experiments were carried out in a water thermostat at a temperature of 37° C.

In experiments with *alkaline* reaction the solution was allowed to remain in the vessel in which the hydrolysis had been carried out. From this vessel from time to time equal quantities (about 5 ccm.) were taken out for titration, 5 ccm. of molar barium chloride solution were added, and the sample was titrated in the cold to loss of colour with  $n/10$  hydrochloric acid, and phenolphthalein as indicator. No special safeguards were taken to exclude the carbon dioxide of the air.

The reagents used were free from carbon dioxide. The barium chloride could not be added in the warm according to SÖRENSEN's proposal, for in that case aceto-acetic acid would have been decomposed, which would have led to an error greater than that given by the addition of the chloride in the cold.

With protracted experiments in alkaline solution the solutions gradually became discoloured. The brown colour arising had a certain disturbing effect upon the colour-change in the titration. The final titer was determined after heating up the sample on the water-bath until constant values were obtained.

For experiments in *acid* solution I used ordinary flasks or Erlenmeyer flasks with glass stoppers ground in. Into these was placed the hydrolysis solution, which was then acidified with titrated acid. Short test-tubes, containing sufficient excess of titrated hydroxide, were further introduced into the vessels. The glass stoppers were greased with guttapercha ointment, and over them a rubber casing was stretched in order further to prevent the leaking of carbon dioxide. Immediately before the titration the contents of the test-tubes were mixed with the reaction mixture, and the flasks were carefully shaken for a couple of minutes in order to facilitate the absorption of the carbon dioxide. The glass stoppers were then withdrawn, and barium chloride was added, after which the titration proceeded in the usual way.

---

In the following sections the material of the experiments is arranged in accordance with the demands of the working hypothesis put forward on page 2. In section III therefore we shall show that the ketonic decomposition of the aceto-acetic acid in strongly acid and strongly alkaline solution proceeds according to the reaction of the first order. In section IV it will be demonstrated that the velocity of decomposition in the domain of the partial dissociation can be calculated from the dissociation. Finally in section V a further proof of the correctness of the hypothesis will be given, in that the value for the dissociation-constant of the aceto-acetic acid calculated from the velocities of decomposition will be shown to be in good agreement with the value for the constant calculated by other methods.



### III. Estimation of the velocities of molecule and ion decomposition.

#### Experiment 1.

In the saponification the following solution was used:

Sodium hydroxide 1.587 n . . . . .	24.97	ccm.
Ester . . . . .	2.00	» (2.068 gr.)
Water . . . . .	up to 52	»

In the decomposition 5.05 ccm. of the mixture were *acidified* with 9 ccm. normal hydrochloric acid. Immediately before the titration, alkalising with an equivalent quantity of sodium hydroxide.

Initial titer, titrating to pale pink, with phenolphthalein, *before* the addition of barium chloride, 22.00; titrating to complete decolorisation *after* the addition of barium chloride, 22.04 ccm. n/10 HCl. No decomposition of the acid has therefore taken place during the saponification. Final titer: 7.38.

t. (min.)	ccm. n/10 HCl used
57	18.43
91	16.90
176	13.92
244	11.91
336	10.70
395	9.95

#### Experiment 2.

For the saponification:

Sodium hydroxide 1.587 n . . . . .	24.97	ccm.
Ester . . . . .	2.00	» (2.068 gr.)
Water . . . . .	up to 52	»

In the decomposition, *acidification* with 5.05 ccm. normal HCl. Before the titration, alkalisation with 5.05 ccm. normal sodium hydroxide. In each sample 5.05 ccm. hydrolysis mixture.



Initial titer: 22.70 n/10 HCl. No carbon dioxide present.  
Final titer: 7.95.

t. (min.)	ccm. n/10 HCl used
30	20.67
121	16.04
182	14.47
240	12.89
302	11.65
487	9.76
646	8.90

### Experiment 3.

For the saponification:

Sodium hydroxide 1.191 n . . . . . 50.21 ccm.  
Ester . . . . . 2.05 gr.

Titration of 4.95 ccm. in each test-sample. Final titer:  
26.15 ccm. n/10 HCl.

t. (min.)	ccm. n/10 HCl used
405	40.20
1645	38.89
4235	36.12
7400	33.84
13355	31.75
17495	29.70

### Experiment 4.

For the saponification:

Sodium hydroxide 1.587 n . . . . . 24.97 ccm.  
Ester . . . . . 2.07 gr.  
Water . . . . . up to 52 ccm.

Titration of 5.05 ccm. in every sample. Initial titer, before  
and after addition of barium chloride, 22.70 ccm. n/10 HCl.  
Final titer: 7.95.

t. (min.)	ccm. n/10 HCl used
1333	20.84
3103	18.97
4513	17.20
10333	13.62
12928	12.50

In the experiments the H- and OH-concentrations were approximately as follows:

Experiment	Initial concentration n	Final conc. n
1 . . . . .	[H+] 0.46	0.40
2 . . . . .	0.26	0.14
3 . . . . .	[OH-] 0.81	0.60
4 . . . . .	0.41	0.25

If the reaction-velocity constant is calculated according to the formula for reactions of the first order, we obtain the following series. In all the experiments the amount of aceto-acetic acid remaining ( $a-x$ ) is expressed in ccm. of n/10 hydrochloric acid. The value of the first sample has been taken as a starting-point for the concentrations, and the time for this has therefore been called 0. The calculation was performed with natural logarithms.

#### Experiment 1.

t-57 (min.)	a-x	K
0	11.05	—
34	9.52	0.0044
119	6.54	0.0044
187	4.53	0.0048
279	3.32	0.0043
338	2.57	0.0043

#### Experiment 2.

t-50 (min.)	a-x	K
0	12.72	—
91	8.09	0.0050
152	6.52	0.0044
210	4.94	0.0045
272	3.70	0.0041
457	1.81	0.0043
616	0.95	0.0042

## Experiment 3.

t—405 (min.)	a—x	K
0	14.05	—
1240	12.74	0.000079
3830	9.97	0.000090
6995	7.69	0.000086
12950	5.60	0.000071
17090	3.55	0.000081

## Experiment 4.

t—1393 (min.)	a—x	K
0	12.89	—
1710	11.02	0.000092
3120	9.25	0.000106
8940	5.67	0.000092
11535	4.55	0.000090

A glance at the tables will show that K in the different experiments gives values that agree fairly well with each other. In none of the experiments was there found any decided rise or fall. This is confirmed even if the calculation of the constant is so performed that the difference between times and logarithms is taken between every sample (and not, as here, from the initial values). The amount decomposed in these experiments is therefore directly proportional to the aceto-acetic acid concentration present. In the two experiments in acid solution the hydrogen ion concentration varies quite considerably, in accordance with the statements given on p. 9. It is however so great that we may assume that the aceto-acetic acid in these experiments occurs entirely in the form of undissociated acid (see fig. 2). Since moreover the values for K in the two experiments give a good mutual agreement, we are authorised in assuming that the aceto-acetic acid in the form of undissociated acid molecule is decomposed with a rapidity which is independent of the hydrogen ion concentration. The decomposition proceeds according to the reaction of the first order. The experiments in alkaline solution give similar results. Here too we find a constant velocity of decomposition of the ion. Mutually, however, the velocities of decomposition of the oxygen molecule and the ion respect-

ively show great differences, the velocity of the former being about 50 times greater than that of the ion. In order to obtain the most correct values possible for these two velocities, which in the following will be called »the molecule decomposition constant» ( $V_m$ ) and »the ion decomposition constant» ( $V_j$ ), they have been calculated from the different experiments by the aid of the method of least squares. The values given below are therefore those which, when introduced into the formula for reactions of the first order, cause the sum of the squares in the deviations between calculated and observed values to become a minimum.

For the molecule decomposition constant we obtain:

in exp. 1:	0.00433
» » 2:	<u>0.00417</u>
Average:	0.00425

For the ion decomposition constant:

in exp. 3:	0.000077
» » 4:	<u>0.000090</u>
Average:	0.00008

If the mean error of the observations is calculated according to the expression

$$F = \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta^2}{n - m}}$$

where  $\Delta$  is the deviation between observation and calculation,  $n$  = the number of observations, and  $m$  = the number of unknowns in the equation, we obtain:

Experiment	F (ccm.)
1 . . . . .	$\pm 0.22$
2 . . . . .	$\pm 0.31$
3 . . . . .	$\pm 0.35$
4 . . . . .	$\pm 0.25$

This error is explainable, since several sources of fallacy were found in the measurements. Among these may be principally mentioned the diminution of the titer of the sodium hydroxide owing to the influence of the glass, the

intrusion of carbon dioxide from the air, incomplete absorption of the carbon dioxide in the acid experiments, and uncertain colour-change due to the discolorisation.

As a final result of the experiments in this section it may be stated: —

1, *that the decomposition in strongly acid and strongly alkaline solution proceeds according to the first order and is independent of slight changes in the  $H^+$ - or  $OH^-$ -concentration;*

2, *that at 37° C. the molecule decomposition constant is 0.00425, and the ion decomposition constant 0.00008.*

#### IV. Velocity of decomposition at partial dissociation.

The equation formulated in the working hypothesis

$$V = \alpha V_j + (1 - \alpha) V_m$$

is an expression of the first degree, and therefore presupposes that if  $V$  is taken as ordinate and  $\alpha$  as abscissa in a system of rectangular coordinates, and if  $V_m$  and  $V_j$  are constants, a straight line will be obtained.

In order that the degree of dissociation of the aceto-acetic acid in the experiments might be recognised, the hydrolysis was carried out with the slightest possible excess of alkali, and an amount of hydrochloric acid falling below that of the aceto-acetic acid was added to the hydrolysis mixture. On the addition of the hydrochloric acid an amount of aceto-acetic acid equivalent to the excess of hydrochloric acid is set free, while the alkali forms a neutral salt with the chlorine ions.

The following experiments were performed.

##### Experiment 5.

For the hydrolysis:

Sodium hydroxide	1.362 n . . . . .	12.48 ccm.
Ester	. . . . .	2.05 gr.
Water	. . . . . up to	50 ccm.



In every sample 4.94 ccm. of hydrolysis mixture + 6 ccm. n/10 hydrochloric acid. Immediately after the hydrolysis the amount of n/10 hydrochloric acid required in order to obtain neutral reaction against phenolphthalein in 4.94 ccm. of hydrolysis mixture was 1.10 ccm. Amount of alkali in every sample 1.649 millimols. At the beginning of the experiment no carbon dioxide demonstrable. In the test-tubes for the neutralisation in the titration: 3.187 millimols of sodium hydroxide. Final titer: 11.95 ccm. n/10 HCl.

t. (min.)	ccm. n/10 HCl used
55	26.06
178	24.37
292	23.39
434	22.81
487	22.60
1140	21.90

#### Experiment 6.

For the hydrolysis:

Sodium hydroxide	1.362 n . . .	31.0 ccm.
Ester . . . . .	5.065 gr.	(38.93 millimols)
Water . . . . .	up to 150	ccm.

In every sample 10.04 ccm. hydrolysis mixture + 15 ccm. n/10 hydrochloric acid. Amount of n/10 acid required immediately after hydrolysis in order to attain neutral reaction against phenolphthalein in 10.04 ccm. hydrolysis mixture: 2.00 ccm. No carbon dioxide demonstrable with barium chloride from the beginning. Amount of alkali in every sample 2.825 millimols. In the test-tubes for neutralisation and alkalisation in the titration: 4.482 millimols. Final titer: after 6 hours on a boiling water-bath, 7.03, 7.30; after 18 hours, 7.03, 7.01; average, 7.09 ccm. HCl.

t. (min.)	ccm. n/10 HCl used
53	29.51
159	25.58
221	24.17
274	23.24
358	22.16
442	21.15
612	20.27
1311	18.87

In these experiments the dissociation of the aceto-acetic acid may be roughly determined in the following way:

$$\alpha_o = \frac{\text{original alkali added} - \text{hydrochloric acid added}}{a - x}$$

The fraction expresses the relationship between the amount of salt and the amount of acid + salt. But since the salt can be regarded as completely dissociated, and the acid as undissociated, the expression is at the same time an approximate determination of the relationship between ions and acid molecule ions.

In the course of decomposition, however, not inconsiderable quantities of carbon dioxide are formed, and as a result of this greater quantities of free aceto-acetic acid will be present than appears from the above expression, for the carbon dioxide liberates a small quantity of aceto-acetic acid.  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO}^- + \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} + \text{HCO}_3^-$ . The influence of the carbon dioxide increases according as the hydrogen ion concentration approaches the neutral point. A correction is therefore specially necessary for the last values in the series of experiments. This correction can be performed according to the following calculation.

Both the relation between the aceto-acetic acid and its salt and that between the carbon dioxide and the bicarbonate are determined by the hydrogen ion concentration of the solution. Hence:

$$\begin{aligned} P_H &= P_{S(\text{Carb. acid})} + \log \frac{[\text{Bicarb.}]}{[\text{Carb. acid}]} = \\ &= P_{S(\text{Aceto-acetic acid})} + \log \frac{[\text{Aceto-acetate}]}{[\text{Aceto-acetic acid}]} \dots (1) \end{aligned}$$

As a value for the first exponent of dissociation<sup>1</sup> of the carbonic acid,  $P_{S(\text{Carb. acid})}$ , may be taken 6.5, and for the aceto-acetic acid,  $P_{S(\text{Aceto-acetic acid})}$ , the value 3.6 obtained in the following section:

<sup>1</sup>  $\log K_s = 10 - P_s$ .

$$\frac{[\text{Bicarb.}]}{[\text{Carb. acid}]} = \frac{[\text{Aceto-acetate}]}{[\text{Aceto-acetic acid}]} \cdot 10^{-2.9} \quad \dots (2)$$

or

$$\frac{[\text{Bicarb.}]}{[\text{CO}_2] + [\text{Bicarb.}]} = \frac{[\text{Aceto-acetate}] \cdot 10^{-2.9}}{[\text{Aceto-acetic acid}] + [\text{Aceto-acetate}] \cdot 10^{-2.9}} \quad (3)$$

Let  $1 - a$  be the fraction of the aceto-acetic acid which is found as acid molecule. Further let the number of molecules of carbon dioxide per molecule of aceto-acetic acid =  $q$ , which expression can be calculated according to

$$q = \frac{\text{original total amount of aceto-acetic acid} - (a - x)}{a - x}$$

We then obtain:

$$1 - a = (1 - a_o) + q \frac{a \cdot 10^{-2.9}}{1 - a + a \cdot 10^{-2.9}} \quad \dots (4)$$

whence

$$1 - a = \frac{(1 - a_o) - 10^{-2.9}[1 + (1 - a_o) + q]}{2(1 - 10^{-2.9})} + \sqrt{\left[ \frac{(1 - a_o) - 10^{-2.9}[1 + (1 - a_o) + q]}{2(1 - 10^{-2.9})} \right]^2 + \left[ \frac{q + (1 - a_o)}{1 - 10^{-2.9}} \right] 10^{-2.9}} \quad (5)$$

But since in this equation  $10^{-2.9}[1 + (1 - a_o) + q]$  only affects 1—2 figures in the third decimal place of  $(1 - a_o)$ , this factor may be struck out without further approximation. The same applies to  $2(1 - 10^{-2.9})$ , which can be put = 2, and  $(1 - 10^{-2.9}) = 1$ . The expression simplifies to

$$1 - a = \frac{1 - a_o}{2} + \sqrt{\frac{(1 - a_o)^2}{4} + [q + (1 - a_o)] 10^{-2.9}} \quad \dots (6)$$

In the calculation of the experiments, however, no approximation in the formula has been made. Formula (5) has therefore been used.

Before the calculation of the experiments the values found for  $a - x$  were plotted in a rectangular system of coordinates. Through these values was drawn a curve, and this was divided into periods of 50 minutes each in exp. 5, and 100 minutes in exp. 6. The values for  $a - x$  both in the middle and at the limits of the periods were then graphically interpolated. For every period the velocity was then determined, with the approximation that the decomposition in every period was taken to be of the first order. The velocity found was assumed to apply to the middle of the period. The graphical reconstruction was necessary, partly because the estimation of the velocity within small periods before the graphical equalisation is extremely uncertain on account of the fact that even a

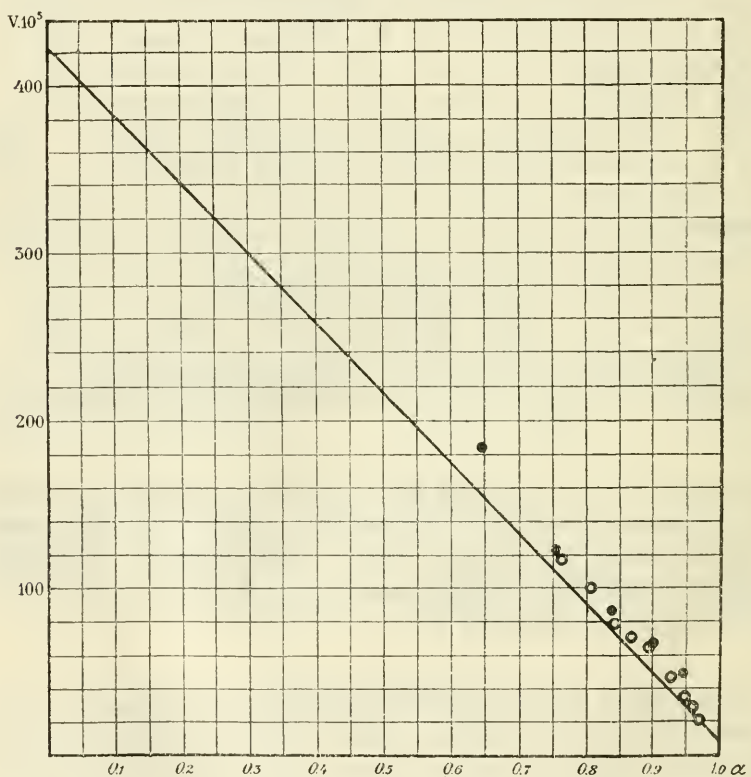


Fig. 1. Relation between velocity of decomposition and dissociation. Ordinate: the velocity of decomposition. Abscissa: the dissociation. The ruled line represents the calculated values for the velocity of decomposition, ○ the values in exp. 5, ● those in exp. 6.

titration error in a couple of hundredths of ccm. gives a large error in the total result, and also because  $a-x$  must be determined for the middle of the period.

In the following tables will be found the results of the calculation. The first column gives the time in minutes, the second the values for  $a-x$ , the third and fourth  $1-\alpha_0$  and  $\alpha_0$ , the fifth and sixth  $1-a$  and  $a$ , calculated as above. Column 7 contains the observed values for  $V$ . In the last column  $V$  has been calculated from  $a$  and  $1-a$  according to the formula

$$V = aV_j + (1-a)V_m$$

in which  $V_m$  has been put = 0.00425 and  $V_j = 0.00008$ .

### Experiment 5.

t	a - x	1 - $\alpha_0$	$\alpha_0$	1 - a	a	V <sub>(obs.)</sub>	V <sub>(cal.)</sub>
50	14.18						
75	13.74	0.237	0.763	0.237	0.763	0.00118	0.00107
100	13.37						
125	13.02	0.194	0.806	0.195	0.805	0.00101	0.00089
150	12.71						
175	12.43	0.156	0.844	0.159	0.841	0.00080	0.00074
200	12.21						
225	11.97	0.124	0.876	0.126	0.874	0.00072	0.00061
250	11.78						
275	11.69	0.103	0.897	0.106	0.894	0.00066	0.00052
300	11.40						
325	11.26	0.068	0.932	0.073	0.927	0.00048	0.00039
350	11.13						
375	11.01	0.047	0.953	0.055	0.945	0.00036	0.00031
400	10.93						
425	10.84	0.032	0.968	0.043	0.957	0.00030	0.00026
450	10.77						
475	10.70	0.020	0.980	0.034	0.966	0.00022	0.00022
500	10.65						



## Experiment 6.

t	a — x	1 — $\alpha_0$	$\alpha_0$	1 — $\alpha$	$\alpha$	V <sub>(obs.)</sub>	V <sub>(cal.)</sub>
50	22.57						
100	20.50	0.354	0.646	0.354	0.646	0.00185	0.00156
150	18.76						
200	17.56	0.245	0.755	0.247	0.753	0.00124	0.00111
250	16.57						
300	15.78	0.160	0.840	0.164	0.836	0.00088	0.00077
350	15.17						
400	14.64	0.095	0.905	0.103	0.897	0.00068	0.00051
450	14.17						
500	13.79	0.039	0.961	0.057	0.943	0.00050	0.00032
550	13.48						

If the observed values for the velocity of decomposition are plotted in a system of coordinates in which the ordinate is  $V$  and the abscissa  $\alpha$ , the values arrange themselves in a straight line. They all, however, lie somewhat too high, a circumstance which has its natural explanation in the fact that during the decomposition the acetic acid present as impurity has appropriated a part of the alkali, so that a greater amount of aceto-acetic acid is liberated than appears from  $1 - \alpha$ . The velocity of decomposition therefore becomes somewhat greater than the velocity calculated from  $\alpha$ .

By way of summary of the experiments here described it may be stated *that in the domain of the partial dissociation of the aceto-acetic acid the velocity of decomposition follows the formula laid down in the working hypothesis.*

**V. Calculation of the exponent of dissociation of the acetoacetic acid from the velocity of decomposition, and the agreement between the value thus obtained and that found by electric measurement.**

In the dissociation equation

$$\frac{[H^+]a}{1 - a} = K_{\text{Aceto-acetic acid}} \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad (1)$$

all the factors may be determined before the calculation of the dissociation constant of the aceto-acetic acid, provided that the decomposition is allowed to take place in an acetic acid-acetate mixture of known concentration.  $[H^+]$  becomes:

$$[H^+] = \frac{[\text{Acetic acid}]}{[\text{Acetate}]} \cdot K_A \dots \dots \dots (2)$$

where  $K_A$  = the dissociation constant of the acetic acid (at  $37^\circ = 0.0000182$ ).

If (2) is substituted in (1) we obtain <sup>1</sup>

$$K_A \frac{[\text{Acetic acid}]}{[\text{Acetate}]} \cdot \frac{a}{1-a} = K_{\text{Aceto-acetic acid}} \dots \dots \dots (3)$$

In this expression  $\frac{a}{1-a}$  can be calculated from the decomposition equation

$$V = aV_j + (1-a)V_m \dots \dots \dots (4)$$

to

$$\frac{a}{1-a} = \frac{V_m - V}{V - V_j} \dots \dots \dots (5)$$

<sup>1</sup> This formula (3) is only a first approximation. A correction is, however, unnecessary, as the following attempt to introduce BJERRUM's activity constant shows (see BJERRUM: *De stærke Elektrolyters Dissociation*, Forh. v. 16 skand. Naturforskermøte, 1916). After the introduction of the activity constant ( $fa$ ) in the dissociation equation for the acetic acid we get

$$\frac{[H^+]fa \cdot [\text{Acetate}]fa}{[\text{Acetic acid}]} = K_A \dots \dots \dots (a)$$

or

$$[H^+] = \frac{K_A [\text{Acetic acid}]}{[\text{Acetate}]} \cdot \frac{1}{fa^2} \dots \dots \dots (b)$$

On the other hand we obtain from equ. (1) after introducing  $fa$ :

$$\frac{[H^+]fa \cdot afa}{1-a} = K_{\text{Aceto-acetic acid}} \dots \dots \dots (c)$$

Substituting (b) in (c) we get

$$\frac{K_A [\text{Acetic acid}]}{[\text{Acetate}]} \cdot \frac{1}{fa^2} \cdot fa \cdot afa \frac{1}{1-a} = K_{\text{Aceto-acetic acid}}$$

in which  $fa$  falls out on reduction. A correction of the dissociation equation itself is therefore unnecessary.

and the dissociation equation of the aceto-acetic acid thus takes on the form

$$K_A \frac{[\text{Acetic acid}]}{[\text{Acetate}]} \cdot \frac{V_m - V}{V - V_j} = K_{\text{Aceto-acetic acid}}$$

In the calculation of the concentration of the acetic acid-acetate mixture regard must be had to the presence of aceto-acetic acid in the solution. But since a somewhat inconsiderable correction is here involved, and since the aceto-acetic acid is much stronger than the acetic acid, the following method of procedure may be considered adequate.

The quantities of acetate and acetic acid were calculated as follows:

$$\begin{aligned} \text{Quantity of acetate} &= \text{alkali added} - a(a - x), \\ \text{» » acetic acid} &= \text{acetic acid added} - \text{acetate}. \end{aligned}$$

A correction for the carbon dioxide liberated during the experiment is here unnecessary, since the amount of acetic acid which it sets free falls within the limits of error of the method.

### Experiment 7.

For the hydrolysis:

Sodium hydroxide 1.191 n, . . . . . 50.21 ccm.  
Ester . . . . . 2 » (2.05 gr.)

To 4.94 ccm. hydrolysis mixture 9.86 ccm. acetic acid were added, corresponding to 12.276 millimols. In the test-tubes 10.04 ccm. of 1.191 n sodium hydroxide. Final titers: 22.14; 22.15; 22.12; 21.95. Average: 22.09.

t. — 195 (min.)	ccm. n/10 HCl used	a — x
0	34.58	12.94
905	29.04	6.95
1431	27.78	5.69
2662	25.36	3.27
3809	24.02	1.93
5246	23.19	1.10

In the calculation the curve has been equalised by the aid of the graphical reconstruction, and the division into periods (of 600 min.) has been introduced as in the preceding section. The equalised values and the velocities of decomposition calculated from them will be found in the following table.

t. (min.)	$a - x$	V
0	12.49	
300	9.85	0.00070
600	8.20	
900	7.07	0.00046
1200	6.24	
1500	5.45	0.00043
1800	4.82	
2100	4.21	0.00044
2400	3.71	
2700	3.22	0.00046
3000	2.82	
3300	2.46	0.00048
3600	2.12	
3900	1.84	0.00047
4200	1.60	
4500	1.12	0.00041
4800	1.25	

In the next table the column showing the time is followed by the values for  $\alpha$  and for the hydrogen ion concentration in the solution according to formula (6), after correction, and finally by the dissociation constant of the aceto-acetic acid, expressed both in the old manner and as the exponent of dissociation. The dissociation constant is calculated according to (5), using the constants found in section III for the velocities of decomposition of the ion and the acid molecule.

t. (min.)	$\alpha$	[H <sup>+</sup> ]	K	P <sub>s</sub>
0—600	0.85	$2.82 \cdot 10^{-5}$	$1.61 \cdot 10^{-4}$	3.79
600—1200	0.91	2.64	2.67	3.57
1200—1800	0.92	2.51	2.74	3.56
1800—2400	0.92	2.42	2.60	3.59
2400—3000	0.91	2.35	2.38	3.62
3000—3600	0.91	2.29	2.18	3.67
3600—4200	0.91	2.27	2.21	3.66
4200—4800	0.93	2.20	2.92	3.54

The calculations were throughout performed to one decimal place more than is included in the table. The result shows that the exponent of dissociation of the aceto-acetic acid at 37° lies between 3.79 and 3.54. The average value of the estimations is 3.62.

## B. The electrometric estimation.

### Experiment S.

For the hydrolysis:

Sodium hydroxide 0.3656 n . . . 48 cem.

Ester . . . . . 2 » (15.77 millimols)

After the hydrolysis 1.93 cem. of n/10 hydrochloric acid before, and 1.69 cem. after, the addition of barium chloride were used for the neutralising of 4.94 cem. The original amount of alkali added was 1.755 millimols in 4.94 cem. Assuming that no decomposition took place the amount of Na-aceto-acetate should therefore be  $1.755 - 0.193 = 1.562$  millimols. The quantity decomposed, however, amounts to 0.024 millimols, whence it follows that the real amount of aceto-acetic acid present was  $1.562 - 0.024 = 1.538$  millimols.

By the addition of hydrochloric acid a series of mixtures of sodium aceto-acetate and aceto-acetic acid was prepared. To 4.94 cem. of the mixture were added the following quantities of HCl:

	cem. 0.1006 n HCl	Amount of acid in millimols
1 . . . . .	11.93	12.00
2 . . . . .	9.54	9.63
3 . . . . .	5.93	5.97
4 . . . . .	2.93	2.95

Of the hydrochloric acid added it was calculated that  $1.755 - 1.538 = 0.217$  millimols was consumed in the neutralisation of excess of alkali and in the expulsion of the carbon dioxide, the rest in the liberation of aceto-acetic acid. We get

	Free aceto-acetic acid millimols	Na-aceto-acetate (1.538 — free acid)	Salt acid
1 . . . . .	0.983	0.555	0.565
2 . . . . .	0.746	0.792	1.062
3 . . . . .	0.380	1.158	2.047
4 . . . . .	0.078	1.460	18.718



The ion concentration in the various solutions (alkali added volume of the fluid) was:

	Volume in ccm.	ion concentration
1 . . . . .	16.87	0.104
2 . . . . .	14.48	0.121
3 . . . . .	10.87	0.161
4 . . . . .	7.87	0.223

The measurement was performed with the instruments of the Lund Physiological Institute, which in the main agree with those used by SÖRENSEN. The following values were obtained:

	$\frac{\text{Salt}}{\text{acid}}$	$t^0$	E
1 . . . . .	0.565	15.5	0.5149
2 . . . . .	1.062	15.6	0.5309
3 . . . . .	3.047	15.6	0.5580
4 . . . . .	18.718	15.7	0.6108

In the calculation according to the formula  $\frac{E - E_0}{0.0577} = P_H$  the value for  $E_0$  proposed by BJERRUM and GJALDBÆK<sup>1</sup> was used, instead of SÖRENSEN's value (0.3377). This value is calculated with regard to the activity constant, and is 0.3348.

The values of  $P_H$  thus obtained for the solutions are:

	$P_H$
1 . . . . .	3.15
2 . . . . .	3.40
3 . . . . .	3.90
4 . . . . .	4.83

On the introduction of the activity constant into the dissociation equation the latter takes the following form

$$\frac{[H^+] \cdot fa[\text{Salt}]fa}{[\text{Acid}]} = K_{\text{Diss.}}$$

or after the use of logarithms

$$P_H - \frac{\log [\text{Salt}]}{\log [\text{Acid}]} - \log fa = P_s$$

<sup>1</sup> N. BJERRUM and J. K. GJALDBÆK: Undersøgelser over de faktorer, som bestemmer jordbundens reaktion. Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskoles Aarsskrift, 1919, p. 69.

For  $\log fa$  BJERRUM assumes the value:

$$\log fa = -0.3 \sqrt[3]{C}$$

where  $C$  is equal to the ion concentration of the solution.

According to this calculation  $P_s$  in the preceding measurements assumes the following appearance:

	$P_s$
1 . . . . .	3.54
2 . . . . .	3.52
3 . . . . .	3.58
4 . . . . .	3.74

The exponent of dissociation of the aceto-acetic acid is therefore found to lie between 3.54 and 3.74. If the last value is excluded as uncertain on account of the extreme smallness of the amount of acid in comparison with the salt, we get as an average for the first three estimations 3.55. The value obtained in the preceding section was found to lie between 3.54 and 3.79, with average 3.62. *The estimations of the exponent of dissociation of the aceto-acetic acid from the velocity of decomposition and by the electrometric method therefore give values which are in good mutual agreement.*

The experiments described in this section therefore also support the working hypothesis laid down in the introduction. They furnish at the same time a good example of the practicability of BJERRUM's method of correction.

Since performing the above measurements I have found in the literature a statement as to the dissociation constant of aceto-acetic acid. It comes from L. J. HENDERSON and K. SPIRO.<sup>1</sup> These writers have obtained the value  $1.5 \cdot 10^{-4}$ , which corresponds to an exponent of dissociation 3.82. The measurement was carried out by the method of FRIEDENTHAL and SALM. The value is of the same order of size as my own, but is two units higher in the first decimal place. In view of the fact that the indicator method used by the two authors must be considered less exact than the electrometric method, the agreement is quite good and the difference between the two values is of very little importance.

<sup>1</sup> *Zur Kenntnis des Ionengeleichgewichts im Organismus.* Biochem. Zeitschr., 1909, 15, S. 105—113.

## VI. The influence of the hydrogen ion concentration upon the velocity of decomposition.

A general survey of the influence of the hydrogen ion concentration upon the velocity of decomposition may be arrived at by means of the following calculation.

For substitution in the formula

$$V = \alpha V_j + (1 - \alpha) V_m \dots \dots \dots (1)$$

$\alpha$  and  $1 - \alpha$  may be expressed as functions of  $P_h$  and  $P_s$  in the following manner:

$$\frac{[\text{Salt}]}{[\text{Acid}]} = 10^{P_h - P_s}; \quad \frac{[\text{Acid}]}{[\text{Salt}]} = \frac{1}{10^{P_h - P_s}}; \quad (2) \text{ and } (3)$$

$$\alpha = \frac{[\text{Salt}]}{[\text{Salt}] + [\text{Acid}]} = \frac{10^{P_h - P_s}}{1 + 10^{P_h - P_s}} = \frac{1}{10^{P_s - P_h} + 1}; \quad (4)$$

$$(1 - \alpha) = \frac{[\text{Acid}]}{[\text{Salt}] + [\text{Acid}]} = \frac{1}{10^{P_h - P_s} + 1} \dots \dots (5)$$

Substituting (4) and (5) in (1) we get

$$V = V_j \frac{1}{10^{P_s - P_h} + 1} + V_m \frac{1}{10^{P_h - P_s} + 1};$$

whence

$$V = V_j + (V_m - V_j) \frac{1}{10^{P_h - P_s} + 1} \dots \dots \dots (6)$$

By the aid of this formula the following table, illustrated by fig. 2, has been worked out. In the calculations the following constants have been used:

$$V_j = 0.00008$$

$$V_m = 0.00425$$

$$P_s = 3.62$$

$P_H$	$V$
0	0.00425
1	0.00424
2	0.00415
3	0.00344
4	0.00131
5	0.00025
6	0.00010
7	0.00008
8—14	0.00008

The velocity of decomposition is therefore over the hydrogen ion concentration  $P_H = 1$ , and under  $P_H = 7$ , independently of changes in the concentration. The greatest sensitiveness to

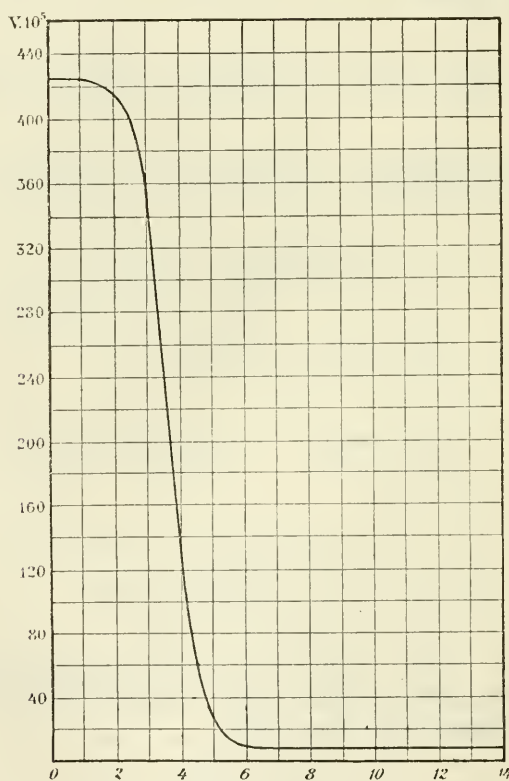


Fig. 2. Relation between the velocity of decomposition and the hydrogen ion concentration. Abscissa:  $[H^+]$ , expressed in  $P_H$ . Ordinate: the velocity of decomposition.

changes in the reaction lies between 2 and 5, where a change of even a tenth or a couple of tenths of a unit makes great differences in the velocity of decomposition. The shape of the curve is of the same nature as that obtained when the colour-change of an indicator is represented. The different velocities of decomposition of the ion and the molecule here correspond to the different colours of the indicator.

## VII. Conclusion.

In the foregoing pages the ketonic decomposition of aceto-acetic acid in well-defined solutions has been described. It is not however certain that the results obtained may be directly applied to the conditions within the organism. It is possible that certain substances in the animal fluids or tissues may hasten or retard the decomposition. Such substances may be simple compounds working catalytically, or else enzymes either in the blood or in the tissues; they may further influence the velocity of decomposition either of the ion or the molecule alone, or of both together.<sup>1</sup> These matters require further study. However our researches show at least — a point which has already several times been emphasised in regard to the biological processes — the importance of paying due regard to small changes in the hydrogen ion concentration. The velocity of decomposition of the aceto-acetic acid within the organism must be measured with known hydrogen ion concentration, or at least with the same concentration in the control. The earlier researches in this domain seem to me to lose considerably in convincingness precisely on account of their lack of definiteness in this respect.

One question in regard to the decomposition in the diabetic organism can however here be answered. Can the acidosis in the diabetic organism noticeably increase the velocity of decomposition of the aceto-acetic acid? From the measurements accessible it appears that even with the strongest acid poisoning in the diabetic organism the hydrogen ion concentra-

---

<sup>1</sup> See POLLAK: Über die Abspaltung von Aceton aus acetessigsäuren Salzen durch Organauszüge und Eiweißkörper. Beitr. z. Chem. Path. u. Physiol. 1907. 10. S. 232—250.



tion is hardly raised more than a few tenths of a unit above the normal neutral reaction. Since a noticeable increase in the velocity of decomposition first appears when the hydrogen ion concentration rises to over  $P_h = 6$  (see fig. 1), it follows that the increased hydrogen ion concentration in acidosis cannot noticeably accelerate the velocity of decomposition of the aceto-acetic acid. On the other hand the velocity of decomposition of the aceto-acetic acid in the urine is probably increased, on account of the high hydrogen ion concentration of the urine in diabetics with acidosis.

In itself the ketonic decomposition of the aceto-acetic acid is a favourable moment for the maintenance of the neutral reaction. With acid reaction carbon dioxide is liberated, and this can be got rid of through the lungs, while the neutral ketone remains. With alkaline reaction there is liberated from the monobasic aceto-acetic acid dibasic carbon dioxide. Thus the reaction always tends towards the bicarbonate reaction ( $P_H = 8.37$ ), whether the decomposition takes place in acid or in alkaline fluid. With acid hydrolysis, on the other hand, there are formed two molecules of acetic acid, and hence a double amount of alkali is required for neutralisation. The importance of this system of regulation depends entirely upon the extent to which aceto-acetic acid is formed, and the extent to which ketonic decomposition takes place, in the organism. On these points we are up to the present entirely without any qualitative or quantitative statements.

A few words may finally be added on a point of methodology. In the separate estimation of acetone and aceto-acetic acid in urine the usual method (FOLIN's) is to drive off the free acetone by blowing air through, and then to estimate the aceto-acetic acid remaining by decomposing it in acid solution, distilling over the acetone, and estimating that. Another method is to separate the acetone by distillation *in vacuo* and at a low temperature. Here there has always been a risk of error on account of the decomposition of the aceto-acetic acid during the process of driving out the acetone. Provided that no substances present in the urine hasten the decomposition (which point is at present the object of our investigations), we can now with certainty calculate the time which is at our disposal in the driving out of the acetone. If the solution is rendered alkaline so that the hydrogen ion concentration

during the process lies to the right of 7, the decomposition at 37 degrees will proceed with the small velocity of 0.00008. If we allow for an error e. g. of 0.5 %, we have at this temperature 63 minutes at our disposal for the driving out of the acetone, while with hydrogen ion concentration  $P_h = 2$  this error is reached after only 1.2 minutes.

## Recherches sur la bactériologie et l'épidémiologie de l'influenza de 1918—1919 («la Grippe espagnole »).

Par

OLUF THOMSEN et MARTIN KRISTENSEN.

Nos recherches ont commencé en juillet 1918, quand les premiers cas de la pandémie grippale ont paru à Copenhague, et elles se sont terminées vers la fin de mars 1919.

Une question principale, que nous cherchions à résoudre était la suivante: *Est-ce que le bacille de Pfeiffer est la cause de l'influenza pandémique?*

La totalité de la marche clinique de la soi-disant »grippe espagnole» de 1918—1919 était d'accord avec celle de la pandémie de 1889—1890, quoique les cas fissent paraître certaines nuances. Ainsi, on observait dans la dernière épidémie plus souvent des pneumonies hémorrhagiques, tandis que le rhume de cerveau était plutôt moins fréquent que dans la pandémie de 1889. Cependant il y avait une différence remarquable: la maladie attaquait presque exclusivement des personnes jeunes (au-dessous de 40 ans), tandis que la pandémie de 1889 avait atteint aussi une partie considérable de gens âgés. Si les deux pandémies sont de même nature il y a une possibilité probable que la nommée exemption des classes plus âgées puisse être le résultat d'une immunité (relative), qui est acquise autrefois, spécialement pendant la pandémie de 1889. Plusieurs auteurs ont déjà fait valoir cette explication.

En attendant, on ne peut pas dire que la question de savoir si l'influenza produit réellement une immunité soit résolue : tandis que quelques-uns supposent avoir observé une immunité indubitable (relative), d'autres ont porté leur attention sur les réinfections incontestablement existantes, et c'est pour cette raison qu'ils sont disposés à prétendre qu'il n'y a pas du tout d'immunité contre l'influenza.

Nous avons cherché à éclairer la question d'immunité en examinant le personnel de deux banques principales et de deux grands magasins de confection à Copenhague.

On peut en voir le résultat au tableau.

Divisés en classes de 10 ans, les matériaux montrent distinctement, comment la susceptibilité baisse continuellement en avançant en âge. Cette résistance augmentante est à considérer soit comme une suite immédiate de l'âge, une sorte de phénomène sénile si l'on veut, soit comme une vraie immunité acquise à la suite d'une infection précédente. Il est à remarquer que, contrairement à la première possibilité, les personnes plus âgées qui tombent malades ne sont point attaquées plus légèrement que les plus jeunes, et que la mortalité entre les malades croît fortement avec l'âge. Il est aussi à faire ressortir qu'on connaît des pandémies où les classes avancées furent atteintes, si ce n'est aussi fort que les plus jeunes, du moins assez remarquablement.

Que «la grippe espagnole» donnait naissance à une immunité évidente, c'était indiscutable. Parmi les 1,121 personnes il y en eut seulement 36 (= 3.2 %) qui furent atteintes deux fois. L'immunisation se présenta aussi nettement dans ces sections des dits établissements où la maladie faisait rage à chaque époque de l'épidémie. Au commencement de la pandémie, c'étaient dans les banques de préférence les sections de fonds, d'actions et de caisses, où le personnel fut attaqué, dans les magasins de confection c'étaient les employés de l'expédition, c'est à dire les personnes les plus connexes au public. Plus tard, les dites sections furent presque épargnées tandis que c'étaient les bureaux internes qui furent frappés.

A nos recherches, nous avons adressé à chaque personne au-dessus de 30 ans la demande, si elle avait été attaquée pendant la grande épidémie de 1889—1891. Parmi 981 personnes de l'âge nommé, 276 furent attaquées de «la grippe espagnole», 705 y échappèrent. Parmi ces 276 12 (4 %) se déclaraient avoir

Tableau 1.

A g e	Banque I			Banque II			Magasin I			Magasin II			Dans tous les quatre établissements.		
	Nombre complet de personnes	Nombre de personnes atteintes de »grippe espagnole»	Malades en % du nombre	Nombre complet de personnes	Nombre de personnes atteintes de »grippe espagnole»	Malades en % du nombre	Nombre complet de personnes	Nombre de personnes atteintes de »grippe espagnole»	Malades en % du nombre	Nombre complet de personnes	Nombre de personnes atteintes de »grippe espagnole»	Malades en % du nombre	Nombre complet de personnes	Nombre de personnes atteintes de »grippe espagnole»	Malades en % du nombre
au-dessous de 20 ans	56	31	55	87	46	52,8	327	181	55	322	154	47,8	792	412	52
21—30 »	46	17	37	124	59	47,6	462	203	44	385	186	48,3	1,017	465	45,7
31—40 »	40	13	32	109	39	26,6	183	76	42	188	65	34,5	520	183	35,2
41—50 »	27	6	22	43	12	28	96	14	15	71	16	22,5	237	48	20,2
51—60 »	9	0	0	20	3	15	41	5	12	34	4	11,7	104	12	11,5
61—70 »	2	0	0	4	0	0	13	1	8	7	0	0	26	1	3,9
au dessus de 70 »	1	0	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0	6	0	0
total	181	67	37	389	149	41	1,125	480	43	1,007	425	42	2,702	1,121	41,4

<sup>1</sup> dans l'espace de 1. 7. 1918 à 1. 11. 1918.



été aussi attaquées pendant la pandémie de 1889—1891. Parmi les 705 qui, jusqu'à novembre 1918 avaient été épargnées par »l'espagnole», 63 (= 8,9 %) déclaraient avoir eu la maladie pendant l'épidémie de 1889—1891.

Quant aux autres ils ont fait savoir soit avoir évité l'influenza de 1889—1891 soit ne pas s'en souvenir. En somme on ne peut pas dire que les nombres cités soient de grand appui à la supposition disant que la dite résistance croissante avec l'âge est causée par une infection grippale de 1889—1891. Cependant il faut se rappeler que les déclarations d'une maladie légère, réchappé il y a 28 ans, n'ont qu'une valeur passable.

Il résulte donc de l'investigation mentionnée, que »la grippe espagnole» produit une immunité (relative), et qu'il est vraisemblable, que l'exemption relative des classes plus âgées provient d'une infection jadis subie. A la fin de notre article, nous parviendrons à rendre probable, que l'immunité peut être causée par accès de maladie appartenant soit à une pandémie ou à une petite épidémie localisée soit enfin aux soi-disant cas sporadiques.

### Le microbe spécifique de la grippe espagnole.

Par suite de la marche clinique et épidémiologique totale de »la grippe espagnole» il est très vraisemblable que la dite maladie et l'influenza pandémique sont causées par le même microbe. Aussi la question principale est de savoir si le bacille de PFEIFFER est le vrai microbe de l'influenza. Deux points sont tout de suite à remarquer au sujet de l'épidémie »espagnole»: 1) que l'apparition du b. de PFEIFFER — à en juger les publications suivies jusqu'à présent — a été singulièrement irrégulière, c'est ainsi que quelques investigateurs l'ont trouvé dans la plupart des cas examinés, tandis que d'autres ne l'ont pu démontrer qu'en peu de cas ou même nulle part, 2) au cours de l'épidémie le b. de PFEIFFER semble avoir paru à fréquence augmentante, spécialement dans l'espace à partir de la première attaque de l'épidémie aux mois d'été 1918 jusqu'à sa fureur en automne de la même année, où presque tous les investigateurs en France, en Angleterre, en Allemagne et en Amérique le trouvaient très fréquemment. Cependant il n'est pas question d'une apparition si constante comme celle où PFEIFFER le trouvait pendant la pandémie antérieure.

Les partisans qui soutiennent la théorie du b. de PFEIFFER comme étant la cause de l'influenza appuient leur supposition sur les points suivants:

1) que l'apparition de b. du PFEIFFER est étroitement liée aux épidémies de l'influenza;

2) qu'on le trouve presque constamment, si l'on choisit bien ses objets, car on pourrait le découvrir dans les autopsies, souvent même en culture pure, dans les petites gouttes de pus ou de mucus qu'on peut faire paraître des bronches les plus fines en comprimant le tissu pulmonaire;

3) qu'il se trouverait probablement toujours au commencement de la maladie et puis qu'il serait supprimé par des streptocoques, pneumocoques etc., spécialement dans les cas de pneumonie.

4) qu'on peut démontrer dans le sang des malades l'évolution d'une agglutinine spécifique vis-a-vis du b. de PFEIFFER.

Aucun de ces arguments n'est donc convaincant. Sans doute on ne peut pas nier, que le b. de PFEIFFER est lié aux épidémies de l'influenza. En cette faveur on peut citer les observations bactériologiques vers la fin de la pandémie précédente, pendant celle qui vient de terminer et pendant plusieurs moindres épidémies des années intermédiaires. Une de ces épidémies localisées a été spécialement examinée par SCHELLER,<sup>1</sup> qui trouvait très fréquemment pendant l'épidémie le b. de PFEIFFER et chez les patients et chez les personnes en bonne santé, tandis qu'il disparut tout à fait après l'épidémie terminée. On l'a trouvé encore assez fréquemment pendant différentes moindres épidémies des années dernières précédant la pandémie de 1918—1919 chez les malades.

Par opposition à cela dans le »Institut für Infektionskrankheiten» à Berlin on n'a pas trouvé avec sûreté le b. de PFEIFFER depuis 1912, quoique, pendant des années entières, on y eût dirigé l'attention sur ce microbe, en se servant sans doute d'une technique irréprochable pour sa culture. Il est cité qu'on l'a recherché spécialement dans les cas de phtisie. PFEIFFER mentionne que SELTER de Bonn ne trouve pas le b. de PFEIFFER depuis 1904.

Cependant il faut attester, que le b. de PFEIFFER pendant la première dizaine suivant la pandémie de 1889—1891 est trouvé

<sup>1</sup> KOLLE & WASSERMANN: Handbuch der pathog. Mikroorg.

assez souvent dans les cas de phtisie, coqueluche, rougeole et plusieurs autres maladies. Plus tard on n'a guère recherché ces relations, et il faut se réserver quant à la généralisation absolue des expériences négatives de Berlin et de Bonn. Mais même si le b. de PFEIFFER est lié principalement aux épidémies de l'influenza il ne s'en suit pas nécessairement, qu'il soit le vrai virus de l'influenza; il serait possible, que l'infection grip-pale rendit un sol très propre à une infection consécutive du b. de PFEIFFER.

La dite apparition irrégulière, qu'on trouve pendant la pandémie de 1918—1919 et aussi pendant la précédente, et qui montre une tendance d'extension pendant la marche de la pandémie favorise beaucoup cette interprétation.

En ce qui concerne les récits d'une existence presque constante du b. de PFEIFFER dans le contenu des bronchioles, il faut préciser, que d'autres microbes aussi, spécialement de différentes streptocoques, sont trouvés très régulièrement par plusieurs auteurs, dans les cas de pneumonie et souvent même en culture pure.

L'hypothèse de l'existence constante du b. de PFEIFFER au commencement de la maladie manque beaucoup d'affirmation directe, et au cas où elle serait fondée on pourrait néanmoins supposer, que le b. de PFEIFFER était un microbe secondaire ajouté à un virus primaire inconnu.

Enfin quant à la réaction d'agglutination elle n'est que très inconstante et faible. D'ailleurs il faut remarquer que même une réaction constante et forte ne prouverait pas la signification primaire du b. de PFEIFFER. Sous ce rapport on n'a qu'à considérer les faits dans le typhus exanthématique, où comme on le sait, le sérum des malades est constamment agglutinant vis-à-vis de certaines formes de proteus; celles-ci ne sont pas néanmoins, par différentes causes, à considérer comme la source de la maladie. Dû reste, l'évolution d'agglutinine vis-à-vis du b. de PFEIFFER, même qu'elle soit causée par ce microbe, ne devrait pas signifier autre chose, que les malades auraient été infectés du b. de PFEIFFER sans qu'on en eût pu conclure quelque chose de la nature primaire ou secondaire de cette infection.

Avant de mentionner le résultat de nos recherches, nous rendrons compte des demandes suivantes.

1) Qu'est-ce que l'on comprend sous le nom de «bacilles de PFEIFFER»?

2) Les b. de PFEIFFER sont-ils tous de la même espèce où y a-t-il plusieurs variétés?

Nous comprenons sous bacilles de PFEIFFER des bacilles de qualités suivantes:

1. Ce sont des bacilles qui ne prennent pas le *Gram*. En forme typique, qu'on trouve le plus communément, ils sont de petits bâtonnets, de 0,3 à 0,4  $\mu$  de largeur, et de 0,5 à 1,5  $\mu$  de longueur; les bouts sont arrondis. On trouve ordinairement un certain polymorphisme, assez caractéristique, la longueur et l'arrangement réciproque des bacilles variant passablement dans la même préparation. De plus on voit souvent quelques exemplaires de 2 à 3  $\mu$  de long ou encore plus longs (les «schein-fäden» des auteurs allemands).

On trouve aussi des cultures où les bacilles ont une taille très variable: tantôt il s'agit totalement de bâtonnets grêles de 2 à 3  $\mu$  de long, tantôt de filaments encore plus longs, courbés et partiellement gros («psendoinfluenzabazillen» de PFEIFFER); tantôt enfin les bacilles ont un aspect extrêmement polymorphe, c'est ainsi qu'il se trouve dans la même culture des bacilles d'apparence typique, des bâtonnets longs et fins, des bactéries fortement «gonflées» de 2 à 3  $\mu$  de large, enfin des exemplaires très petites et globulaires etc. D'autre part, il y a des cultures, où tous les individus sont très courts et similaires comme dans les cultures du bacille de la coqueluche de BORDET.

Il n'est pas praticable d'éliminer les formes irrégulières mentionnés de l'espèce nommé b. de PFEIFFER, parce qu'on voit fréquemment, que des bacilles, qui sont un jour tout à fait typiques morphologiquement, présentent après réensemencement des formes fort altérées, et cela bien que les deux cultures aient poussé apparemment dans les mêmes conditions.

2. Sur *gélose sanglante* (de la gélose mélangée avec du sang de cheval défibriné en proportion de 3 pour 1) le b. de PFEIFFER pousse en très petites colonies claires, 0, mm. 25 à 0, mm. 5 de diamètre. Après un ensemencement massif, on voit s'évoluer une couche claire et mince, ou on distingue à peine des colonies isolées. En cas où le développement est plus vigoureux, ce qui peut arriver soit en présence d'autres germes soit par endommagement des corpuscules, le milieu



nutritif présente alors une coloration particulièrement foncée. Des colonies isolées pures poussent alors énergiquement en forme de disques plats qui sont un peu élevés au milieu, 1 mm. de diamètre environ.

3. Sur *gélose hémoglobinée* (de la gélose — qui ne doit pas être stérilisée dans l'autoclave à 120° mais par chauffage discontinu à 100° — mélangée avec une solution aqueuse concentrée de globules rouges de cheval, dans la proportion de: 1 partie de globules hémolysés pour 100 parties de gélose) des colonies ordinairement assez plates, semitransparentes, de 1 à 3 mm. de diamètre poussent séparément après l'ensemencement. Le centre des colonies est dans la règle plus foncé que la partie périphérique et offre une petite élévation pointue au milieu de la colonie. A faible grossissement, des granulations singulières sont observés dans la partie foncée. En ensemençant plus étroitement la pousse s'unit à une masse moins caractéristique.

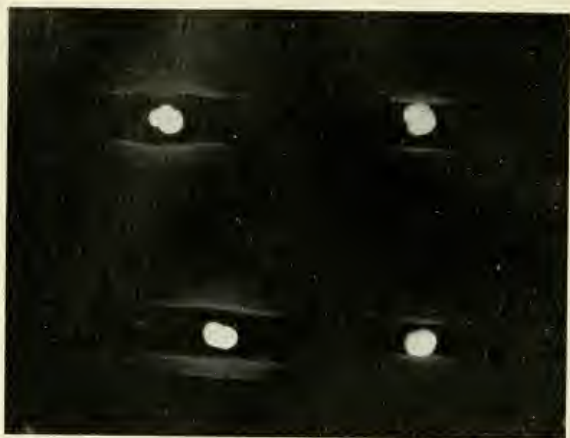
4. Sur les milieux hémoglobins, la culture pousse assez vite (spécialement comparée à celle du bacille de la coqueluche), ainsi que les colonies sont bien développées au bout de vingt-quatre heures et la pousse est presque finie au bout de quarante-huit heures.

5. En culture pure, le b. de PFEIFFER ne pousse pas sur des milieux *sans* hémoglobine (ou sans assez d'hémoglobine), bien qu'ils contiennent de l'albumine humaine (gélose-ascite). Si la culture est repiquée directement d'un milieu très riche en hémoglobine, des particules du milieu hémoglobiné enlevées avec la culture peuvent faire évoluer une faible pousse sur le nouveau milieu sans hémoglobine, mais un second repiquage est alors négatif.

6. Sur tels milieux, où la culture pure ne poussera que faiblement, le développement des colonies est fortement favorisé par la présence d'autres espèces de microbes. Sous ce rapport il semble que la plupart des bactéries soient plus ou moins efficaces. Ce qui est très favorable pour cette *épreuve de symbiose*, c'est la gélose-ascite, contenant 1 p. 1,000 environ de globules de cheval dissouts. On sème la culture du b. de PFEIFFER en stries et on applique à des différents points près de ces stries, un peu de culture d'autres bactéries. Alors on verra la pousse du b. de PFEIFFER augmenter en dedans de



1 cm. en partant des colonies étrangères, tandis qu'elle est très faible ou tout à fait absente en dehors de ce rayon. (voir l'illustrat.)



*Epreuve de symbiose.*

La culture de b. de PFEIFFER est ensemencée en stries.

Les germes qui s'écartaient en quelques points de la caractéristique donnée ci-dessus, en pouvant par exemple pousser sur la gélose-ascite pure ou en manquant de montrer la nommée réaction de symbiose etc., ne sont pas pris en considération.

Cependant, nous sommes portés à admettre comme probable, qu'il existe plusieurs typus et telles en sont les raisons: 1) Les caractères *morphologiques* étant, comme déjà dit, tellement inconstants qu'on n'y peut baser une classification que très imparfaitement, il semble, qu'en appréciant surtout les conditions *culturelles*, on puisse partager les bacilles en groupes plus constants et caractéristiques. Pour le moment la plupart des échantillons sont à rapporter à un des groupes suivants.

A. »*Les bacilles de PFEIFFER typiques*» qui se trouvent le plus souvent et qui se distinguent spécialement a) par une végétation vigoureuse sur des milieux favorables, comme par exemple la gélose hémoglobinée, b) par une consistance molle et homogène, qui permet facilement la délayure; c) par l'apparition de ces bacilles préféablement sous une morphologie typique.

B. *Les bacilles de PFEIFFER atypiques*», qui a) poussent

moins abondamment et qui sont plus disposés à périr; b) leur végétation est plus sèche et émiettante. Les colonies ne montrent qu'une faible disposition à confluer même en cas d'ensemencement abondant; c) ils sont très portés à paraître sous formes morphologiquement atypiques.

II) Puis il y a sans doute *des différences agglutinatoires* parmi les différents échantillons. Cependant il n'est pas encore possible d'indiquer, combien ces différences sont constantes et régulières. Les expériences n'en sont qu'au commencement et cette question non plus ne semble guère avoir été poursuivie par d'autres auteurs.

*Nos matériaux contiennent:*

Dans le premier mois (juillet) de l'épidémie furent entrepris: 1) L'ensemencement du mucus récolté du rhino-pharynx au moyen d'un écouvillon de ouate stérile, fait sur 135 soldats avec influenza essentiellement simple. Dans 9 cas, le b. de PFEIFFER s'y trouvait. 2) Investigation de crachats de 75 soldats; d'où le b. de PFEIFFER a été cultivé en 4 cas. Pendant le fureur en octobre 1918 furent examinés: 1) des crachats de 26 personnes, d'où le b. de PFEIFFER a été cultivé en 6 cas; 3) les pneumonies en 37 autopsies post mortem, d'où le b. de PFEIFFER fut cultivé en 10 cas. Il est à remarquer, que des staphylocoques, des streptocoques et des pneumocoques sont les microbes les plus souvent trouvés, soit seuls soit accompagnant le b. de PFEIFFER. Au commencement de septembre (3. 9. 1918) le rhino-pharynx de 142 hommes de recrue en pleine santé a été examiné. Dans 32 cas on trouva le b. de PFEIFFER. Ce n'était pas possible de découvrir quelque dépendance entre la trouvaille bactériologique et le fait, si l'individu avait été atteint de l'influenza, s'il l'acquerrait plus tard, ou s'il était épargné complètement.

Les recherches à démontrer dans le sang des malades ou convalescents des anticorps agglutinants ou déviants le complément vis-a-vis du b. de PFEIFFER furent complètement négatives.

Dans l'espace du 12. 11. 1918 au 25. 3. 1919, 162 crachats, provenant de 98 malades avec une influenza récente et traités dans de différents hopitaux civils et militaires, furent examinés. La plupart des crachats étaient expectorés le même jour, où l'examen avait lieu. Les résultats de la microscopie et de la culture n'étaient guère d'accord. Dans près de la moitié de

ces cas, où les b. de PFEIFFER furent cultivés, on ne pouvait pas les apercevoir dans la préparation colorée; d'autre part dans plusieurs cas nous trouvions au microscope un grand nombre de bacilles d'aspect typique, sans que nous réussissions à les cultiver. Pourtant il y avait aussi pas mal de crachats, où l'aspect microscopique était tout à fait »classique», présentant des bancs serrés de b. de PFEIFFER, situés dans les raies de mucus, d'où les bacilles furent aussi cultivés abondamment. Les b. de PFEIFFER étaient presque toujours situés extracellulairement.

Par les méthodes de culture, les b. de PFEIFFER s'étaient trouvés dans 61 (= 38 %) des 162 crachats, c'est à dire chez 34 des 98 malades (= 35 %).

Maintenant, il importe d'analyser comment la fréquence de la présence du b. de PFEIFFER est en rapport avec les différentes phases de la maladie, spécialement si les b. de PFEIFFER paraissent constamment ou presque constamment les premiers jours, et s'ils disparaissent en cas de pneumonie. Dans les données ci-dessous, nous n'avons compté que les cas, où les bacilles sont démontrés à la culture.

Tableau 2.

Jour de la maladie	+	÷	Jour de la maladie	+	÷	Jour de la maladie	+	÷
1	1		16		4	35		1
2	2	4	17		4	36	1	
3	7	3	18		3	37	1	
4	1	5	19		1	38	1	2
5	3	6	20	1	1	39		1
6	6	9	22	2	2	45	1	
7	2	4	23		1	46		1
8	2	7	24	1	2	47		1
9	1	9	25	2	1	51		1
10	3	4	27	1		52	1	
11	1	4	30		2	54		1
12	3	5	31	1	2	59		1
14	2		32	1		73		1
15	3	1	34	1	1	80		1

Au *tableau 2* est indiqué le nombre de résultats positifs (+ b. de PFEIFFER) et négatifs (÷ b. de PFEIFFER), trouvé au premier, second, troisième . . . jour de la maladie.

La présence de b. de PFEIFFER dans les différentes phases se voit au *tableau 3*.

Tableau 3.

	+	÷
1. Des cas simples, en période fébrile . . . . .	11	12
2. Des cas simples, après la fièvre . . . . .	3	7
3. Des cas qui furent plus tard compliqués de pneumonie . .	2	1
4. Des cas compliqués de pneumonie, avant la période afebrile	30	55
5. Des cas compliqués de pneumonie, après la fièvre . . . .	6	21

On voit ainsi, que le b. de PFEIFFER se trouve de préférence pendant la première semaine de la maladie, mais qu'on le trouve aussi dans la maladie bien avancée ou la convalescence, en état afebrile. Puis on s'aperçoit, qu'il paraît très communément aussi chez les pneumoniques. Peut-être que les bacilles y sont moins fréquents que dans les cas simples; cependant, les nombres sont trop petits pour l'affirmer avec sûreté. Chez quelques malades, il n'était pas possible malgré les investigations reprises, de faire paraître les b. de PFEIFFER, tandis qu'ils se trouvaient chez d'autres avec une grande régularité. Quant à ces crachats spécialement, qui montraient à la fois l'aspect microscopique «classique» avec des bancs serrés de bacilles et leur pousse presque en culture pure, ils s'étaient rencontrés aux différents moments et dans toutes les phases de la maladie.

Il a été noté qu'il y avait seulement 1 des 98 malades, qui était aussi atteint de la phtisie; dans ce cas les b. de PFEIFFER manquaient.

En parcourant les journaux des différents malades on ne voyait pas de différence concernant le caractère des symptômes entre les patients avec les b. de PFEIFFER et ceux qui n'en avaient pas.

A ce qu'on a pu juger d'après l'analyse des autres bactéries des crachats, le b. de PFEIFFER ne paraissait pas de préférence avec certains autres germes mais semblait se montrer indépen-

damment du reste de la flore. Dans une partie des cas on le trouvait comme il a été dit, presque en culture pure.

En outre dans l'espace du 5. 12. 1918 au 25. 3. 1919 des matières provenant de 41 autopsies de malades, morts de pneumonie grippale, ont été examinées.

En cas de mort nous avons entrepris ordinairement l'ensemencement de deux ou trois lieux du tissu pulmonaire, préférentiellement de la périphérie de la partie atteinte, où l'inflammation paraissait récente. En 7 cas seulement nous avons réussi à exprimer des petites bronches les gouttes de pus mentionnées.

Dans quelques cas, nous avons semencé aussi de la plèvre, des voies respiratoires supérieures, etc.

Le b. de PFEIFFER se trouvait dans 21 de 41 autopsies (= 51 %); dans les 7 cas, où les dites gouttes de pus sont examinées, nous n'y trouvions que 2 fois le b. de PFEIFFER.

A l'analyse bactériologique (microscopie et ensemencement) de la flore bactérielle en 41 cas de pneumonie (examinés *post mortem*) nous avons trouvé d'ailleurs des *staphylocoques* (17 cas), des *streptocoques* (12 cas), des *pneumocoques* (8 cas), le *streptococcus mucosus* (2 cas), des *diplostreptocoques non caractérisés de plus près* (2 cas). Parmi les 21 cas où le b. de PFEIFFER se trouvait, il parut 2 fois comme microbe unique, et d'ailleurs 5 fois conjointement avec des pneumocoques, 4 fois avec des staphylocoques, 4 fois avec des streptocoques, 2 fois en compagnie et de staphylocoques et de streptocoques, 1 fois avec le *streptococcus mucosus*, 1 fois avec des *diplostreptocoques* et enfin 2 fois avec un mélange de bactéries non identifiées.

Ainsi le résultat bactériologique des autopsies démontre clairement que le b. de PFEIFFER n'est pas lié spécialement aux certaines espèces de bactéries, la combinaison semblant accidentelle.

20 autopsies, où le résultat était positif à l'égard du b. de PFEIFFER, eurent lieu respectivement à 6, 12, 18, 18, 22, 22, 24, 24, 26, 30, 32, 34, 34, 35, 36, 36, 36, 38, 38 et 38 heures *post mortem*. Les cas, où le b. de PFEIFFER fut cultivé abondamment se présentèrent également parmi les autopsies entreprises tôt ou tard après la mort. Pour la comparaison il est encore à remarquer, que 18 autopsies, où on ne trouvait pas le b. de PFEIFFER furent faites respectivement à 14, 21, 26, 26, 27, 27, 28, 30, 30, 31, 33, 33, 34, 36, 38, 39, 40 et 54 heures



*post mortem*. Ces circonstances portent à croire, que le b. de PFEIFFER n'est guère disposé à être détruit pendant les premières quarante-huit heures après la mort du malade (si cela avait été le cas, on aurait dû attendre des résultats positifs principalement dans les autopsies faites le plutôt possible). On peut donc supposer, qu'on n'aurait pas obtenu des résultats sensiblement autres, si les examinations avaient été réalisées immédiatement après la mort.

A l'égard des investigations de la présence du b. de PFEIFFER chez des personnes sans influenza, telles sont celles, que nous avons entreprises pendant l'espace du 14. 1. 1919 au 25. 3. 1919:

1) 14. 1. 1919 nous avons examiné le rhino-pharynx de 22 soldats faisant l'ensemencement sur gélose hémoglobiniée. 2 des soldats nommés étaient au service depuis 17 mois, 2 depuis 3 mois, et les autres depuis 4½ mois. *Nous avons trouvé le b. de PFEIFFER chez toutes les 22 personnes*, très abondamment dans la plupart des cas, c'est à dire des bacilles qui remplissent toutes les six conditions décrites ci-dessus. Chez les 19 les b. de PFEIFFER étaient typiques, chez les autres ils étaient «atypiques». Mais aussi chez plusieurs des 19 des formes plus atypiques paraissaient en compagnie des typiques. En somme il sauta bientôt aux yeux, que les b. de PFEIFFER provenant du rhino-pharynx étaient beaucoup plus hétérogènes que ceux-ci qui provenaient des crachats et des autopsies. Ce n'était pas seulement parmi les cultures provenant de différentes personnes, qu'on trouvait des variations concernant la largeur et tout l'aspect des colonies, la morphologie microscopique etc., mais aussi les colonies séparées de la même personne différaient souvent passablement entre elles. Sur quelques spécimens de boîtes au milieu nutritif, on voyait à côté de colonies d'indubitables bacilles de PFEIFFER d'autres colonies de bactéries étant morphologiquement si atypiques, que c'était très difficile ou même impossible de décider, s'ils devaient être considérés comme des b. de PFEIFFER. Ces bacilles possédaient culturellement si peu d'énergie à pousser qu'ils périssaient dans la règle avant l'examen détaillé. La même condition fut trouvée au point de vue des cultures du nasopharynx que nous allons mentionner. Il est ainsi un peu arbitraire dans quelques cas de fixer la limite entre «positif» et «negatif» (quant aux crachats et aux matériaux d'autopsie il n'y avait jamais de doute;

ici tous les bacilles trouvés étaient »typiques» à l'exception de deux).

2) Les 24. 1. et 25. 1.: ensemencement du rhinopharynx de 133 marins, dont quelques-uns étaient au service depuis trois mois au moins, mais la plupart depuis 5—6 mois. Chez 63 (= 48 %) des 133 personnes, nous avons trouvé des bacilles, que nous avons constatés comme étant des b. de PFEIFFER. De ce nombre, 49 (= 37 %) étaient »typiques»; 14 (= 11 %) »atypiques».

59 des marins déclarèrent avoir eu »la grippe espagnole», le plus souvent environ 5 mois avant l'examination; 74 prétendirent l'avoir évité.

Les combinaisons entre + b. de PFEIFFER et ÷ b. de PFEIFFER d'un côté et de l'autre »grippe espagnole» ou »nulle grippe espagnole», se sont réparties de la façon suivante:

	+ »grippe espagnole»	÷ grippe espagnole	
+ b. de PFEIFFER »typiques» . . . . .	25	24	49
»atypiques» . . . . .	4	10	14
÷ b. de PFEIFFER . . . . .	30	40	70
	59	74	133

Le b. de PFEIFFER est trouvé par conséquent chez les personnes ayant été atteintes de la grippe un peu plus souvent que chez elles qui n'en ont pas été atteintes. C'est surtout le cas, si l'on ne compte que les bacilles »typiques», mais la différence est même dans ces circonstances si petite (1,2 fois la »l'erreur moyenne»), qu'on ne peut pas y attacher de l'importance.

3) Le 5. 3. 1919, 67 marins venant d'entrer au service furent examinés. Malheureusement les cultures originales ne furent pas réensemencées avant qu'une grande partie des bacilles, étant probablement des b. de PFEIFFER eussent péri. Chez 24 personnes le b. de PFEIFFER fut cependant démontré par l'investigation culturale complète (14 »typiques», 10 »atypiques»). Parmi les cultures qui périrent avant d'être suffisamment examinées, 10 environ sont supposés contenir le b. de PFEIFFER. Cela fait somme totale 32 (= 48 %) de recherches positives parmi les 67 examinées. Dans ces cas-ci on ne pouvait pas non plus montrer quelque relation entre une grippe précédente et la présence du b. de PFEIFFER.

4) Enfin nous avons entrepris quelques investigations sur la présence du b. de PFEIFFER chez des individus atteints d'autres maladies que l'influenza.

De 7 personnes, mortes de la phtisie et sans symptômes d'influenza le b. de PFEIFFER dans 5 cas est cultivé à l'autopsie, soit dans les cavernes soit dans les péribronchites. Dans 2 des cas, les bacilles se trouvèrent en nombre peu considérable, dans 3 avec abondance et presque en culture pure. Les dernier nommées présentaient des bacilles un peu irréguliers mais sans doute des b. de PFEIFFER véritables.

Nous avons aussi examiné des crachats provenant de 12 enfants atteints de coqueluche typique, pour la plupart compliquée de bronchite et broncho-pneumonies; c'était généralement des cas assez vieux, les enfants ayant toussé de 1 à 4 mois auparavant. L'ensemencement a eu lieu *et* à la gélose ensanglantée de *Bordet* et a la gélose a hémoglobine. Chez aucun des enfants nous n'avons trouvé le bacille de coqueluche (comme déjà dit la maladie était avancée), mais chez tous les 12, les b. de PFEIFFER ont poussé, dans 11 des cas très abondamment et presque en culture pure. Dans 10 cas les bacilles étaient entièrement »typiques», dans 2 cas »atypiques». La confusion avec le bacille de coqueluche (*Bordet*) est tout à fait exclu. Nous n'avons pas de renseignements sur l'influenza possible avant l'entrée à la clinique; mais comme les enfants étaient reçus de tous les différents endroits de la ville, et comme il n'y avait pas eu d'influenza à la clinique pendant leur séjour, on ne peut pas considérer la présence du b. de PFEIFFER comme résultat d'une infection grippale précédente.

Il est évident, que la question de l'importance du bacille de PFEIFFER ne peut être définitivement résolue à base des matériaux ci donnés, mais il faut espérer qu'ils contribueront à l'éclaircissement de la chose.

Le motif principal pour les recherches données était le désir de savoir, si le b. de PFEIFFER se trouvait dans notre pays avec une fréquence augmentante. Il y a pourtant deux choses à considérer: 1) la démonstration microscopique du b. de PFEIFFER dans les crachats et 2) la démonstration par la culture. Quant au résultat microscopique, des bacilles pouvant être le b. de PFEIFFER ne se trouvaient qu'en deux cas dans une cinquantaine de crachats, examinés pendant les premières semaines de l'épidémie (les frottis sont gardés et en les revisant

de nouveau on ne trouva non plus le b. de PFEIFFER dans plusieurs cas), tandis qu'en divisant les matériaux recueillis plus tard en trois parties d'environ 50 crachats, on obtient respectivement 10, 8 et 9 résultats évidemment positifs par la microscopie. Cette différence entre les résultats de juillet et ceux de novembre-mars ne peut à peine être la conséquence d'un hasard. Il est le plus probable, que le b. de PFEIFFER au commencement de l'épidémie ne se trouvait dans les crachats qu'assez rarement, et qu'il s'est répandu considérablement plus tard vraisemblablement pendant l'épidémie d'octobre. A partir de novembre jusqu'à mars sa fréquence dans les crachats ne semble pas s'accroître. Ces faits sont contre la théorie du b. de PFEIFFER appréciant le virus primaire et en faveur de la supposition, que l'influenza est primaire et que le b. de PFEIFFER ne se répand que secondairement dans un sol rendu favorable par un virus primaire, inconnu pour le moment.

Quant aux recherches du b. de PFEIFFER en *culture*, c'est bien le cas de dire qu'il est presque impossible de comparer des résultats provenant de la première partie de l'épidémie à ceux d'une époque postérieure. Il s'en faut de beaucoup, que la technique, employée au commencement (ensemencement sur gélose autoclavée, étalée d'une goutte de sang humain) soit aussi bonne que plus tard.

Néanmoins le 10. 7. 1918 le b. de PFEIFFER fut cultivé du rhino-pharynx de 5 individus atteints d'influenza. On avait fait en tout à ce temps-là environ 50 examinations pareilles. C'était donc bien possible, qu'il fut au commencement de l'épidémie assez fréquent sur les muqueuses des malades. On ne peut rien savoir de sa fréquence à cette époque chez des personnes sans maladie.

Dans le premier groupe de personnes saines examinés (3. 9. 1919) le b. de PFEIFFER fut trouvé chez 32 des 142 personnes (23 %), tandis qu'il fut démontré chez 117 des 222 personnes (53 %) examinées dans les mois Janvier à Mars. Ce fait porte à croire qu'une fréquence augmentante a eu lieu dans l'espace de Septembre à Janvier. Cependant il y a aussi d'autres faits que la fréquence croissante qui contribuent à apprécier la signification du b. de PFEIFFER. Ainsi il est démontré, qu'il est loin d'être trouvé (aussi pendant l'époque postérieure de l'épidémie) constamment dans les crachats des malades atteints d'influenza. En réalité, on ne le trouvait que chez 35 % des



malades. Il semble que cette présence inconstante dépende plutôt de ce que seulement une certaine partie des malades soient infectées du b. de PFEIFFER. En faveur de cette interprétation il faut mentionner les nommés résultats d'examinations répétées chez les mêmes malades, puis que le b. de PFEIFFER est trouvé presque aussi fréquemment dans les cas compliqués que dans les cas simples, et enfin qu'on le trouve aussi bien avant dans la maladie. Ces faits ne sont guère d'accord avec la supposition, qu'il paraîtrait constamment au commencement de la maladie et qu'alors il serait remplacé par d'autres bactéries. En ce cas on devrait attendre surtout une différence plus marquée de la fréquence dans les cas simples et compliqués. Il est de plus à noter, que le b. de PFEIFFER est trouvé au total moins fréquemment chez les atteints de grippe que chez des personnes saines ou souffrant d'autres maladies (phtisie, coqueluche), et que sa présence chez les saines ne dépend pas d'une infection grippale précédente, qu'on puisse démontrer.

On sait que ce n'était alors qu'en décembre 1891 c'est à dire à une époque assez tardive de l'épidémie que PFEIFFER, qui publia ses recherches en 1892, commença les expériences de cultivation qui aboutissaient à la découverte du soi-disant bacille de l'influenza. PFEIFFER mentionne, il est vrai, avoir vu au microscope déjà au printemps 1890 de petits batonnets dans les frottis de crachats, que KIRCHNER lui avait rendus, et PFEIFFER suppose lui-même une identité de ces batonnets avec les bacilles cultivés plus tard. Cependant PFEIFFER n'a nommé aucun *nombre de cas*, où sont trouvés tels bacilles par le microscope. A une époque avancée de l'épidémie le b. de PFEIFFER fut trouvé dans les frottis de crachats influenziques *très fréquemment* par nombreux investigateurs. Il serait donc très difficile à comprendre, comment des investigateurs habiles, qui ont décrit scrupuleusement les différentes formes de germes, trouvés dans les crachats, ne feraient pas attention à des bancs étroits du b. de PFEIFFER, si ceux-ci avaient été réellement présents au commencement de l'épidémie d'une façon aussi abondante que plus tard. Les bacilles ne présentent, il faut s'en souvenir, aucune difficulté à l'égard de coloration. Il est à supposer, que le b. de PFEIFFER a paru aussi pendant la pandémie de 1890—1891 beaucoup plus fréquemment et abondamment vers la fin de l'épidémie qu'en commencement, et



qu'ainsi l'épidémie d'influenza favorise en quelque sorte la divulgation. Si cela était le fait, on ne pourrait que très difficilement maintenir l'opinion de la signification étiologique primaire du b. de PFEIFFER. D'autre part il ne faut pas contester son importance comme microbe secondaire, surtout en donnant naissance à la pneumonie. En somme, on ne peut pas douter, que les différents microbes s'ajoutant au virus primaire (spécialement les streptocoques et pneumocoques) ne soient souvent d'un effet fatal. Dans presque tout nos cas (au total 28) de pleurésie purulente, des *streptocoques hémolysants* furent cultivés en culture pure (22 cas). Dans le reste des cas le *streptococcus mucosus* fut cultivé dans 2 cas, le *pneumococcus* dans 3 cas et enfin dans un seul cas un *diplo-streptococcus* vas défini.

Si le virus spécifique de l'influenza est encore inconnu, ainsi que nous l'entendons, on peut se demander, si ce virus est capable de produire, sans infection secondaire, la pneumonie, la pleurésie purulente etc. Cette demande n'est préalablement pas à résoudre, mais la supposition semble être vraisemblable, que ce virus hypothétique puisse attaquer et la muqueuse de la trachée et les bronches et même le tissu pulmonaire. Dans 3 cas nous n'obtîmes pas de pousse en ensemençant le suc du tissu pneumonique, comme d'ailleurs nous n'observâmes pas de bactéries quelconques au microscope. Il faut laisser la question en-suspens, s'il s'agit dans ces cas d'une pure pneumonie influenzyque.

La question d'une grande importance épidémiologique est de savoir ce que devient le sort du virus d'influenza entre deux pandémies. Cette question n'a guère intéressé les auteurs, qui ont traité le problème de l'influenza. Quelques-uns ont donc supposé que, puisque la plupart des épidémies grippales semblent être venues de l'est, il paraisse vraisemblable, que l'épidémie se retire en Orient, à certaines parties non désignées de l'Asie pour y vivre pendant une série d'années et que de là elle semble éclater de nouveau après un espace de temps. Cette explication ne peut pas être maintenue en la regardant de plus près. Les gens de l'Orient ne diffèrent guère biologiquement des gens de l'Europe, et ce qui caractérise justement les pandémies, c'est qu'elles sont répandues sur toute la terre sinon en même temps du moins au bout d'un espace très court.

Quelques auteurs se sont imaginés comme cause de la fureur des pandémies, certaines relations météorologiques, hauteur du baromètre notablement grande ou petite, degré d'humidité, électricité de l'air etc. Ces réflexions ne possèdent qu'une probabilité minime.

Plusieurs auteurs ont insisté sur l'effet d'une immunité acquise après une maladie parcourue comme étant la cause de la disparition de la pandémie pendant des années. Mais comment donc déclarer l'éclat subit? Pourquoi les individus ne seraient-ils pas contaminés à mesure qu'ils naîtraient et croîtraient, ainsi que nous le voyons en rougeole, varicelle, coqueluche etc? Voilà le point difficile delà de laquelle que nous ne pouvons dépasser que par des suppositions.

Comme possibilité, nous nous sommes imaginés l'exposé suivant:

Des pandémies, telles que nous les voyons en influenza, sévisant par toute la terre et puis laissant un intervalle de plusieurs années, 20—30—40, ne sont guère imaginables qu'en maladies reproduisant une immunité. De plus *et* l'éclat des pandémies *et* les intervalles libres sont le résultat dérivant d'un côté de l'état d'immunité des individus, et de l'autre, de la virulence du microbe. Mais celle-ci doit — analogiquement aux expériences animales — dépendre de la vitesse et de la façon directe dont le virus est transmis d'une personne malade à une personne saine, qui alors tombe malade, ou encore du nombre de fois où il a été intercalé des intermédiaires de personnes résistantes. Le point capital de l'exaltation ou de l'atténuation de la virulence, expérimentalement produite, c'est que la virulence s'exalte par passage d'animal à l'animal susceptible, tandis que l'intercalation de la cultivation dans un milieu artificiel l'atténue. Au fond, cela n'a rien d'étonnant, car le virus se trouve par le passage posé vis-a-vis d'un organisme en état de défense, d'où le virus s'adapte par conséquent, c'est à dire qu'il mobilise son agression à un degré correspondant. Dans le tube de cultivation où nulle force est dirigée vers lui, et où il ne s'agit que d'un milieu nutritif plus ou moins favorable qui lui est offert, on n'obtient pas cette exaltation de la virulence, parce que l'action provoquante de l'organisme fait défaut. Alors la virulence s'atténue.

Parmi des individus absorbant le virus (dans ce cas par la bouche et l'appareil respiratoire), les susceptibles répondent au

passage animal par l'expérience, les résistants (respectivement les immunisés) aux tubes de cultivation.

Au commencement d'une pandémie, les individus les moins résistants sont attaqués. La transmission se passe — grâce aux matériaux abondants — dans un temps court, et la virulence s'exalte. Petit à petit, les nombreuses personnes ayant parcouru la maladie et devenant résistantes sont intercalées comme barrière. Cela empêche la virulence de s'exalter sans limites. L'épidémie ondoie, semble tantôt s'éteindre, tantôt elle s'enflamme de nouveau, jusqu'à un tel point, où le nombre de personnes résistantes est devenu si grand, que le virus n'aura qu'exceptionnellement l'occasion d'être transmis directement du malade au susceptible, tandis que dans la plupart des cas il traverse plusieurs chaînons résistants. Alors il arrivera une époque de l'épidémie, encore avant que tous aient été attaqués, où la virulence s'atténuera remarquablement, et l'évolution se passera alors inversement. Les personnes, ayant échappé jusqu'à là à la maladie, grâce à une résistance relative, auront alors une chance augmentée de l'éviter aussi à l'avenir. Plus la virulence diminuera, plus le virus atteindra des individus relativement résistants (partie résistante dès l'origine, partie à la suite d'un accès de maladie parcourue). A la fin, le virus peu résistant mènera une existence presque de saprophyte, disséminé chez différents individus dans le monde entier. Il n'y a aucune raison d'admettre certaines régions comme lieux de prédilection. Ça et là, des cas isolés arriveront toujours dispersés ou en petites groupes, mais il ne paraîtra pas une épidémie de quelque dimension. Seulement les personnes spécialement susceptibles seront attaquées, dans la règle légèrement.

Ainsi nous entendons que quelques-uns des cas de »grippe« se présentant entre deux pandémies sont dus au virus spécifique influenzique, même que ces cas ne puissent être distingués cliniquement des autres cas de »grippe«. Cependant cette apparition sporadique de la vraie influenza ne se développera à une épidémie étendue qu'après une série d'années, quand une génération nouvelle est en croissance. Ce n'est que quand les grands matériaux humains sont prêts qu'il existe une condition principale pour l'éclat de la pandémie, mais il est bien possible que cet état existe d'une façon latente bien longtemps avant la présence du résultat, la pandémie. Un certain équi-

libre peut s'établir entre le virus relativement peu virulent et la résistance originaire relative de la plupart des hommes, jusqu'à un moment où il est offert au virus l'occasion de rencontrer vite et sans interruption des personnes spécialement peu résistantes. Cela se passera naturellement le plus facilement à condition que l'on trouve des gens abondamment serrés et sur un lieu quelconque de la terre. Il n'est pas invraisemblable à cet égard, qu'il puisse y avoir eu quelque relation de cause entre la guerre mondiale et l'éclat de la pandémie. Du point où la pandémie s'est levée, elle roule vite sur toute la terre jusqu'à ce qu'elle atteigne le point tournant. Ainsi, l'influenza ne disparaît jamais totalement. Si elle peut le paraître, c'est parce qu'il y a une différence immense entre le sommet de l'onde épidémique et sa base. En effet la pandémie séparée présente les mêmes oscillations comme une suite de pandémies avec des intervalles »libres». Que l'on observe ainsi dans la pandémie de 1918 la grande baisse en septembre (au moins en Danemark).

La pandémie de 1889—1890 montre, qu'une pandémie ne dévore pas nécessairement *tous* les matériaux, jusqu'à ce que chaque personne soit »éprouvée», ou — autrement dit — que l'exaltation de la virulence puisse s'arrêter à un point, sur lequel une partie considérable de la population persiste à résister. La pandémie de 1889—1890 montrait ainsi une extension bien moins marquée que la suivante.

Nous avons accentué ci-dessus comment la résistance est essentiellement une fonction de l'âge. Nous entendons par là, que l'explication en est à chercher tout premièrement dans une infection passée, mais nous considérons comme peu vraisemblable, que cette infection soit acquise justement dans les années 1889—1890. Nous admettons qu'également des cas sporadiques et réunis en petites épidémies dans toutes les années intermédiaires et précédant les deux dernières pandémies, ont produit leur effet sur le résultat. Cette opinion est fortement soutenue par le tableau II, qui serait difficile à comprendre, si la résistance n'avait daté que dès le temps vers 1890. Les personnes nées après 1890, ayant moins de 28 ans et n'ayant pas vécu la pandémie précédente, ne peuvent avoir eu que des chances relativement petites pour acquérir l'immunité, puisque l'influenza dans ces années n'a paru qu'avec une extension peu considérable. Les personnes de 40 ans ont vécu 1890 et ul-



térieurement 12 ans, dans lesquels ils ont pu acquérir l'immunité, celles de 50 ans encore 22 ans etc. Cela déclare, que la résistance augmente avec chaque décade. Enfin il ne serait pas invraisemblable, qu'une immunité assez faible après une attaque unique puisse avoir été consolidée par une nouvelle agression. L'immunité n'est donc pas une notion absolue.

Si nous comparons la virulence en influenza et en rougeole, il nous faut supposer, que la distance entre les limites au-dedans desquelles la virulence se meut, est plus vaste en influenza qu'en rougeole. Nous nous imaginons que la capacité d'agression quant au virus de rougeole ne s'abaisse pas plus que jusqu'à un point, où il est encore capable d'attaquer avec une certaine régularité les enfants qui naissent toujours, et qui sont en croissance. Pour le virus d'influenza nous admettons *d'un côté* une virulence si forte que presque toutes les personnes, qui ne sont pas immunisées par un accès précédente seront atteintes, *de l'autre côté* une virulence si faible que le virus divient à peu près un saprophyte.

### Résumé.

Le traité cherche à résoudre les questions suivantes:

1) Est-ce que l'influenza produit une immunité?

La réponse est affirmative, l'influenza laisse après elle une immunité relative, indubitable.

2) Le bacille de PFEIFFER est-il la cause de l'influenza?

Cette question est répondue négativement. Cela est basé sur les investigations bactériologiques étendues 1) de *crachats* des patients influenzyques ainsi que 2) du *suc pulmonaire* des personnes mortes de pneumonie et 3) du *mucus* du naso-pharynx chez des personnes saines, influenzyques et atteintes d'autres maladies des voies respiratoires.

3) On a cherché à déclarer le développement, la marche et la disparition des pandémies.

---



## Sur le mécanisme central des mouvements des yeux

(Contribution à la connaissance de la fonction du cervelet)

Par

HANS GERTZ

---

L'analyse des conditions mécaniques auxquelles est soumise la motilité des yeux doit conduire, comme on peut le présumer, à des conclusions sur le caractère général de l'innervation motrice correspondante. Cette étude fera distinguer au moins deux espèces d'innervation tout à fait différentes, ce qui indique avec probabilité, d'après des analogies physiologiques générales, que ces innervations tirent leur origine de différentes parties de l'appareil central des mouvements oculaires (I). Il faut recourir ensuite, pour éclaircir et développer les idées ainsi déduites, à une comparaison avec les symptômes cardinaux des lésions de cet appareil. Le résultat obtenu pourra encore être complété à l'aide de quelques autres faits de l'expérience neurologique, et l'on parviendra enfin à accorder, par des raisons considérables, au cervelet une fonction motrice générale (II). Voilà la marche de l'exposé qui va suivre.

### I.

Une position quelconque où reste l'œil fixant est déterminée par l'équilibre de deux systèmes de forces appliquées à l'œil. Ces systèmes sont représentés, l'un par les tensions des six muscles de l'œil, l'autre par celles de toutes les autres struc-

tures orbitales qui agissent sur l'œil par leurs déformations élastiques établies dans cette position. Or, les muscles étant arrangés en paires, on peut considérer seulement la force rotatoire résultante de chaque paire, c'est à dire la différence des tensions des deux muscles qui constituent la paire. Une position quelconque de l'œil est donc définie, en sens mécanique, par les trois valeurs déterminées appartenant aux forces résultantes des trois paires. Cet énoncé implique une approximation probablement insignifiante. Effectivement, les tensions des deux muscles d'une paire, ayant leur différence constante, sont encore susceptibles de variations parallèles, auxquelles correspondent de faibles déplacements translatatoires de l'œil, jointes à des déformations légères de diverses structures orbitales. Pourtant, d'après les expériences célèbres de SHERINGTON, on ne peut pas douter que les actions des deux muscles constituant une quelconque des trois paires sont, dans la fonction normale, conjuguées de la sorte que la contraction de l'un est associée à la relaxation de l'autre, c'est-à-dire que leurs tensions varient en sens contraire. Par cette circonstance ainsi que par d'autres raisons probables il n'y a pas lieu d'admettre, pour les tensions des muscles de chaque paire, des variations parallèles d'un degré considérable. Si la force rotatoire de chaque paire est susceptible d'un nombre de valeurs dont l'ordre de grandeur est  $n$  (c'est-à-dire que la tension résultante est graduable en degrés de ce nombre), les combinaisons simultanées des trois forces représentant un ensemble de l'ordre  $n^3$ , correspondant à toutes les positions possibles de l'œil. Ainsi sont satisfaites les conditions fonctionnelles immédiates pour réaliser les trois degrés de liberté cinématique que possède théoriquement le globe oculaire. Cependant, pour une direction quelconque du regard la position de l'œil est aussi tout à fait déterminée, d'après la loi de DONDERS. Parmi l'ensemble de toutes les positions ici possibles, qui correspondent aux degrés divers de rotation de l'œil autour de la direction donnée, une seule position est choisie et constamment usée. Des trois degrés de liberté cinématique il n'est fait usage que de deux, et les positions de regard, savoir les positions fonctionnelles ou normales de l'œil représentent un ensemble de l'ordre de grandeur  $n^2$ .

La direction du regard étant maintenue constante, les forces rotatoires des trois paires de muscles restent nécessairement,

en mesure correspondante, stationnaires. Nous admettons en outre la possibilité que les tensions de l'un et de l'autre muscle d'une paire, ayant leur différence constante, peuvent subir des variations parallèles faibles ou modérées. Passons d'ici à considérer les incitations nerveuses correspondantes, parcourant les nerfs moteurs de l'œil. Ces processus sont, abstraction faite de leur nature oscillatoire, nécessairement variables en degrés d'extension ou d'intensité, il est même possible que leur graduation se compose, simultanément, de ces deux espèces de variation. Ces possibilités théoriques résultent des hypothèses connues que le neurone primitif n'a qu'un seul état d'irritation, ou qu'il en a plusieurs, différents en intensité. Or, quoi qu'il en soit, nous n'avons besoin ici que d'un terme général simple, et nous disons qu'à l'intensité de l'action musculaire provoquée correspond la valeur ou la force de l'incitation nerveuse. Par là pourront s'appliquer, à l'innervation, des notions analogues à celles que nous venons de déduire pour les conditions mécaniques. La valeur d'une innervation d'une part, et la tension du muscle qu'elle provoque d'autre part, doivent varier en même sens et, pour une étendue modérée, probablement aussi en mesure presque parallèle. Par suite, si l'un et l'autre muscle d'une paire subit la même variation modérée de tension, les innervations correspondantes doivent subir des variations de valeur presque égales. Il en résulte (au moins à l'exception des positions non habituelles de l'œil, dans la périphérie extrême du champ de regard où les muscles d'une paire ont leur différence de tension assez grande) qu'une position quelconque du regard paraît définie, au moins en sens théorique, par les trois valeurs appartenant aux innervations des trois paires de muscles, s'il est permis de désigner ainsi les différences des valeurs qui appartiennent aux innervations de l'un et de l'autre muscle des paires. Toutes ces triades d'innervations qui déterminent les positions normales du regard, ou, pour abréger, les innervations de position normales de l'œil constituent un ensemble dont le nombre est de l'ordre de grandeur  $n^2$ . Elles sont caractérisées, au point de vue qualitative, surtout par leur nature sensiblement stationnaire ou invariable. C'est cela l'interprétation nécessaire du fait que la direction du regard se maintient, même en absence d'objets visuels, sensiblement constante.

Nous sommes parvenus à représenter une position quelconque du regard par une triade de «valeurs d'innervation». Ce pro-

cédé, a-t-il un sens réel? Exprime-t-il une réalité physiologique? Il faut exiger, pour cela, que l'action d'une paire de muscles est déterminée d'après un principe directeur unique. Il ne paraît point improbable qu'il en soit ainsi. Le fait de l'innervation antagonistique ou réciproque, démontré par SHERRINGTON pour une des paires de muscles dont il s'agit ici, signifie en effet que les deux muscles sont activés conjointement, ou que la paire est maniée d'une telle façon que nous venons d'exiger. Il est remarquable que l'analyse de la fonction motrice suggère une conception analogue au résultat expérimental nommé. Quoi qu'il en soit, notre représentation fournit au moins un terme formel convenable, bref et exact, dont rien n'empêche l'emploi quand son sens douteux se trouve exclu.

Examinons ensuite comment le regard est porté, dans le mouvement saccadé, d'une position à une autre. Il est naturel de supposer, en premier lieu, que cela se fait de la manière simple que l'innervation de position passe immédiatement de son premier état à celui qui détermine la nouvelle position. D'après cette hypothèse l'œil doit tourner à la nouvelle position sous l'influence de forces dont la résultante a sa valeur maxima dans la position de départ et décroît ensuite constamment pour s'évanouir dans la position terminale intentionnée. Les forces qui entrent ici en jeu sont engendrées par les tensions changées des muscles et par les déformations élastiques d'autres structures orbitales, qui ne permettent l'équilibre que dans la position nouvelle. A un mouvement provoqué de telles forces appartiennent des caractères généraux distincts. Ou l'œil doit s'approcher, avec une vitesse constamment décroissante, de la position intentionnée et ainsi y arriver directement, ou il doit traverser, en oscillant, cette position une ou plusieurs fois avant qu'il s'y arrête. Nulle de ces possibilités théoriques, dont la première paraît devoir s'appliquer à notre cas, n'a pourtant lieu ici. Le mouvement saccadé commence et finit sensiblement de la même manière excessivement brusque. De plus, on peut établir par voie directe, par une expérience convaincante, que ce mouvement se fait d'après un autre mécanisme. Par une pincette qui saisit la conjonctive cocaïnisée, on peut dévier l'œil, comme le fait l'opérateur oculiste, de la position spontanément intentionnée à une autre position non intentionnée. Afin de garder ici l'intention de fixation constante, l'autre œil doit fixer une marque convenable, tandis que l'œil dévie



n'en a aucune. Si ensuite cet œil est relâché, il va retourner à la position intentionnée exactement de la façon ci-dessus supposée. Et l'on voit, en effet, l'œil tourner avec une vitesse modérée et retardée, il fait ressort à sa position d'équilibre. Le mouvement saccadé en diffère surtout par sa vitesse beaucoup plus grande, ce qui est manifeste de ce que le mouvement n'est point visible, qu'il se fait momentanément. Dans l'expérience en question on peut constater aussi que la force qui fait tourner l'œil, c'est-à-dire l'effort éprouvé en déviant l'œil par la pincette, est beaucoup plus faible que la force qui produit le mouvement saccadé d'une amplitude semblable. Si un tel mouvement est intentionné, à partir de la position non déviée, on éprouve dans la pincette un coup rude, beaucoup plus fort que la résistance contre la déviation.

D'après l'expérience que nous venons de décrire, et qui paraît décisive, le mouvement saccadé se fait par une action énergique et momentanée des muscles dont les tensions passent ensuite subitement à l'état stationnaire qui maintient la nouvelle position. Entre cette action brusque et l'état stationnaire terminal doit être intercalée une seconde action semblable mais opposée, pour arrêter subitement le mouvement rapide. Or l'inertie de l'œil rotant est probablement assez petite, comparée à la résistance contre le mouvement, établie par le frottement des structures mobiles. C'est pourquoi on ne peut supposer cette seconde action qu'insignifiante, et nous en faisons abstraction ici, pour revenir plus tard à cette question. La force momentanée qui fait tourner l'œil résulte des changements brusques des tensions des muscles, et ces changements sont provoqués, nécessairement, par des innervations d'un caractère brusque ou discontinue, correspondant à celui de l'action musculaire provoquée. Pour chaque paire de muscles on peut représenter, au moins en sens formel et peut-être aussi en sens réel, les deux innervations antagonistiques de cette espèce par une seule, leur «résultante» relative à l'action produite, ou par la différence de leurs valeurs. Un mouvement saccadé quelconque paraît ainsi défini, en sens fonctionnel, par une triade déterminée de telles innervations, nommée aussi, pour abrégé, l'impulsion ou l'innervation saccadée. Ces triades, savoir les valeurs de leurs trois éléments, dépendent non seulement de la position de départ, où commence le mouvement saccadé, mais aussi de la position terminale, auquel est porté le regard. Le nombre



total des impulsions saccadées normales est égal à toutes les combinaisons possibles de deux quelconques des  $n^2$  positions de regard, ce nombre  $n^2(n^2-1)$  est donc d'un ordre de grandeur supérieur à  $n^2$ .

L'acte moteur, apparemment simple, qui établit une nouvelle position de regard résulte ainsi de deux actes d'innervation très différents, successifs et peut-être en partie superposés dans une connexion déterminée. Le regard est lancé à la position intentionnée par l'impulsion saccadée, activant les muscles d'une manière brusque, et l'œil reste ensuite fixé dans sa position par l'innervation stationnaire qui maintient les tensions musculaires constantes. Le premier acte nerveux est un processus discontinu, énergique et momentané, semblable à une explosion, l'autre représente un état uniformément persistant, d'une énergie plus faible. De plus, ces deux innervations diffèrent par l'ordre de grandeur du nombre que constitue l'ensemble de leurs triades respectives. Voilà donc deux groupes d'innervations qui semblent tout à fait séparés et différents, l'un de l'autre. La physiologie fournit des appuis les plus puissants au principe général qu'à des fonctions différentes appartiennent des organes différents. On a ainsi des raisons considérables de supposer, comme hypothèse provisoire, que ces deux espèces d'innervations sont formées sous dépendance fonctionnelle de structures nerveuses séparées, c'est-à-dire que l'appareil central moteur des yeux contient des parties qui ne servent qu'à une des deux espèces. Ajoutons encore la remarque qu'il existe la possibilité théorique que l'une et l'autre des innervations en question a son propre système de conducteurs, dans les nerfs moteurs; peut-être sont même les deux fonctions motrices correspondantes effectuées par des éléments musculaires différents.

Envisageons l'autre mode normal de porter le regard, «la fixation mobile». Il consiste en ce que l'on suit du regard un objet visuel mobile, dont le parcours et la vitesse sont en large mesure arbitraires. On n'a pas besoin ici de voir l'objet mobile, ni même en vision indirecte. Cette fonction a pour condition suffisante, sauf l'intention de regarder, d'avoir en conscience assez vive l'idée du mouvement et de son caractère, cette idée étant pourtant, en général, sans accentuation de conscience<sup>1</sup>. Dans cette espèce rentre aussi le mouvement com-

<sup>1</sup> H. GERTZ: Über die kompensatorische Gegenwendung der Augen bei spontan bewegtem Kopfe. Zeitschr. f. Sinnesphysiol. Bd. 47, S. 420, Bd. 48, S. 1 (1913).

pensateur des yeux qui maintient la fixation dans un mouvement de la tête.<sup>1</sup> Ce mouvement lent, continu ou «glissant» des yeux diffère du mouvement saccadé en ce qu'il est excessivement plus lent et aussi d'une variabilité très considérable. Quel est son mécanisme? Si l'on se figure que l'innervation stationnaire qui détermine une position quelconque de regard est changée subitement à celle appartenant à une autre position, l'œil va tourner, comme il est démontré plus haut, vers la nouvelle position. Supposons de plus que l'innervation nou-

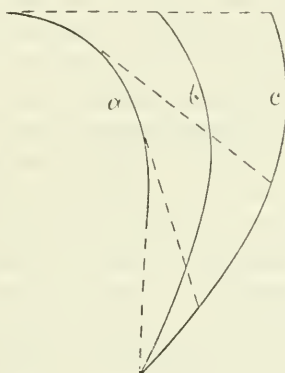


Fig. 1.

velle ne reste pas constante, mais qu'elle varie de la sorte que la position qu'elle détermine se déplace dans la direction du mouvement établi et avec sa vitesse. Si l'innervation détermine ainsi toujours une position appropriée devant la position actuelle, l'œil continuera à tourner uniformément. Pour un mouvement non trop étendu et non trop vite on a l'illustration géométrique suivante. L'objet de la fixation mobile ou, par suite, le point de regard parcourt avec une vitesse constante la courbe a de la figure 1. Le point de regard qui appartient à la position déterminée par l'innervation actuelle, la «position prodromique», parcourt une courbe b qui sera le lieu des extrémités des tangentes (approximativement) recti-

<sup>1</sup> H. GERTZ: Über die gleitende (langsame) Augenbewegung. Zeitschr. f. Sinnesphysiol. Bd. 49, S. 29 (1914).

lignes et égales, menées par les divers points de la courbe *a*. Pour une vitesse plus grande du mouvement oculaire la longueur commune de ces tangentes sera plus grande. Dans le cas général d'une vitesse variable les tangentes auront leur longueur (approximativement) proportionnelle à la vitesse dans le point de contact. A un mouvement constamment retardé, correspond ainsi la courbe *c*. La vitesse comparativement très petite du mouvement glissant n'exige qu'une force motrice assez faible, par conséquent la position actuelle sera assez près de la position prodromique. Toutes ces positions mobiles seront approximativement des positions normales, déterminées par la loi de LISTING. Résumons en d'autres termes l'analyse précédente. Dans un moment quelconque l'innervation motrice de l'œil glissant est représentée, non par la triade *a, b, c*, qui détermine la position de regard actuelle ayant lieu dans le moment donné, mais par une autre triade  $a + a'$ ,  $b + b'$ ,  $c + c'$ , dont les accroissements  $a'$ ,  $b'$ ,  $c'$  sont comparativement petits, et qui doit déterminer une position de regard à peu près normale (c'est-à-dire correspondant à la loi de LISTING), notre «position prodromique». Cela posé, l'œil passe en mouvement glissant vers la position prodromique et parcourt des positions de regard approximativement (ou peut-être exactement) normales.

On voit, par ce qui précède, la possibilité évidente que le mouvement glissant peut se faire à l'aide des innervations de position. Il suffit d'admettre que l'appareil de ces innervations est activé de la façon appropriée par un mécanisme accessoire supérieur, par un principe qui dirige les innervations dans l'ordre qui détermine la marche de la position prodromique. Cela paraît concevable même au point de vue de la condition principale pour le mouvement glissant. La conscience ou l'idée vive de la direction et de la vitesse du mouvement de l'objet paraît en effet impliquer une sorte de représentation phychique ou sensorielle de la position prodromique: c'est à ce point-là que vise le parcours de l'objet. Aussi cette idée efficace s'induit par les voies diverses de la perception de l'espace. Non seulement la sensation visuelle, mais aussi les sensations tactiles et acoustiques et l'idée associativement induite du mouvement se trouvent capables de le provoquer.

Si, dans l'espèce de mouvement dont il s'agit, l'objet mobile suivi du regard vient hors de fixation, ce qui peut arriver par des variations imprévues de la vitesse ou de la direction

de l'objet, la fixation ne se rétablit pas par un mouvement glissant convenablement modifié, mais on saisit immédiatement l'objet par un mouvement saccadé. Ce cas se présente aussi quand le regard est porté d'un objet mobile à un autre. Un exemple bien connu sont les mouvements nystagmiques des yeux par lesquelles on regarde, en allant en chemin de fer, les objets du terrain. Les deux mouvements, le glissant et le saccadé, se succèdent ici immédiatement, l'un l'autre, sans aucun intervalle d'immobilité. Le mouvement saccadé entre donc aussi en combinaison avec le mouvement glissant. Remarquons que la connexion successive d'une innervation de position avec une impulsion saccadée paraît subsister aussi pour ce cas, la position innervée étant ici la position prodromique.

Le mouvement de convergence est un mouvement glissant symétrique des yeux. Pour son innervation il suffit de supposer le mécanisme nerveux général que nous venons d'indiquer, auquel s'ajoute un appendice spécial coordonnant des innervations symétriques.

Il reste à examiner une troisième espèce de mouvements oculaires, appartenant à la fois au domaine physiologique et au domaine pathologique, c'est le nystagmus vestibulaire. Il est une série de périodes égales ou semblables, composées de deux phases alternatives. L'une de celles-ci a le caractère d'un mouvement glissant plus ou moins vite, l'autre est apparemment un mouvement saccadé, parcourant en sens opposé, ou en retour, la même voie que le premier. L'innervation d'où résulte la phase rapide a ainsi le caractère général de l'impulsion saccadée ordinaire, mais elle en diffère en ce qu'elle correspond en général à des mouvements anormaux, par exemple à une rotation autour de la ligne de regard. On peut donc rapporter cette innervation à la catégorie des impulsions saccadées et admettre que toutes ces impulsions émanent d'un appareil nerveux commun. Mais il faut y ajouter que l'impulsion saccadée nystagmique est produite par cet appareil, en général, non par son activation normale ou ordinaire, mais par une activité autrement influencée, et ces influences proviennent nécessairement, parce que leur effet dépend de la phase lente, en quelque manière de cette phase ou de son innervation.

Il ya quelques faits propres à nous éclairer sur la nature du nystagmus. Perte de la connaissance d'un caractère léger fait disparaître la phase rapide, et l'œil reste immobile dans



une position déviée, y porté par l'action de la phase lente; il résulte une déviation conjuguée des yeux. Or, si la perte de la conscience est d'une nature plus grave ou énergique, comme dans la narcose assez profonde, aussi cette déviation stationnaire s'éteint. Il s'ensuit que le mécanisme de la phase rapide, y comprise sa connexion avec la phase lente, contient une partie dont la fonction dépend de la conscience ou, par suite, probablement une partie corticale. La déviation stationnaire observée dans la narcose légère représente, comme on peut en conclure, l'action pure ou incompliquée de l'irritation vestibulaire. Une autre expérience confirme cette conclusion. L'excitation vestibulaire assez faible ne provoque que la rotation de l'œil à une position déviée qui est ensuite maintenue stationnaire si l'état d'irritation reste constante. Si cet état est établi subitement, comme dans l'excitation exercée par la fermeture du courant électrique, l'œil tourne à sa position déviée avec une vitesse semblable à celle de la phase lente. Or, il manque ici, ce qui est caractéristique, la phase rapide et, par suite, le nystagmus. Pour les mettre en jeu il faut une intensité plus élevée de l'excitation vestibulaire.<sup>1</sup>

L'action motrice oculaire que produit l'irritation vestibulaire, supposée constante, consiste donc en une déviation stationnaire d'un degré proportionné d'après l'intensité de l'irritation, évia-tion comptée à partir de la position spontanément intentionnée. D'après notre terminologie plus haut proposée, la triade  $b, c$  de l'innervation stationnaire spontanée se trouve changée par l'influence vestibulaire, à une triade  $a + a', b + b', c + c'$ , déterminant la position stationnaire déviée, qui n'est pas en général une position de regard normale. Quand cette déviation dépasse, en amplitude, une valeur limite, le «seuil de nystagmus», la phase rapide prend naissance. Le nystagmus vestibulaire, ou sa phase rapide, a donc pour condition une altération de l'innervation stationnaire produisant, au lieu de la position spontanément intentionnée, une autre position suffisamment éviée.

On en est conduit à admettre que cette différence, et quelque manière perçue, provoque par voie réflexe la phase rapide, et c'est de ce mécanisme réflexe qu'un centre cortical doit faire partie.

Le mouvement nystagmique, en quelle mesure est-il expli-

<sup>1</sup> H. GERTZ: Zur Kenntnis der Labyrinthfunktion. Nord. Med. Arkh. Bd. 50, S. 240 (1918).



cable d'après les faits établis? La déviation vestibulaire, ayant acquis une grandeur suffisante, fait naître l'impulsion centrale dont l'effet dernier est la phase rapide. Selon toute apparence, cette impulsion a pour but de rétablir la position de l'œil spontanément intentionnée et doit donc provoquer la triade saccadée y appartenant  $A, B, C$ . Il résulte pourtant, par l'addition de l'influence vestibulaire, une triade modifiée  $A-a', B-b', C-c'$ , ayant l'effet de porter l'œil, non jusqu'à la position intentionnée, mais une partie de chemin vers elle. Puis la phase lente fait glisser l'œil, en retour, à la position où commence de nouveau la phase rapide. D'après la connexion normale d'une innervation stationnaire avec une impulsion saccadée précédente, et pourvu que l'irration vestibulaire reste constante,

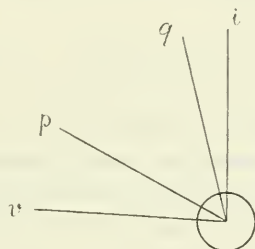


Fig. 2.

on peut supposer, en premier lieu, que l'innervation de la phase lente est stationnaire, et elle sera donc celle qui correspond à la position intentionnée mais modifiée par l'influence vestibulaire, ou par suite la triade  $a+a', b+b', c+c'$  qui détermine une position déviée constante, située en général au delà du point de départ de la phase rapide. L'œil fait donc, d'après cette hypothèse, ressort vers la position déviée nommée, tout à fait comme il eût été dévié par une pincette et ensuite relâché. Ainsi, comme on le voit d'après la figure 2, qui montre ces quatre positions pour un nystagmus horizontal dirigé à droit. l'espace  $p q$  parcouru dans le nystagmus ne fait qu'une partie de la distance angulaire entre la position intentionnée  $i$  et la position déviée stationnaire  $v$ , déterminée par l'influence vestibulaire. A mesure que cette influence se renforce, ou que les valeurs  $a' b' c'$  deviennent plus grandes, les positions  $v$  et  $q$  doivent s'éloigner de  $i$ , et le nystagmus doit avoir l'amplitude diminuée, la phase rapide retardée, la phase lente accélérée et

le rythme plus fréquent. Il semble que ces conséquences sont d'accord avec l'expérience. Aussi le caractère de la phase lente, sa vitesse et sa retardation (manifeste dans un nystagmus non trop fréquent) paraissent en général compatibles avec le mécanisme supposé. Parfois la phase lente est pourtant, à la fois, d'une lenteur considérable et presque uniforme et d'une amplitude assez grande, d'où il faut conclure que l'innervation n'est pas stationnaire ici, et que la phase lente est un mouvement glissant véritable, où la position prodromique va vers la position déviée vestibulaire. La phase lente ne paraît donc déterminée seulement par l'influence vestibulaire — qui devrait pas produire un état d'innervation stationnaire —, elle semble être soumise à une influence accessoire qui ne peut provenir que de la phase rapide.

## II.

En résumé, l'analyse précédente a fait voir que la fonction motrice oculaire présente les trois composantes: 1) L'état stationnaire, maintenant une position de regard constante; 2) Le mouvement saccadé; 3) Le mouvement glissant. Le nystagmus du type vestibulaire n'est qu'une combinaison caractéristique de ces composantes. L'explication mécanique des mouvements oculaires conduit pourtant à supposer seulement deux espèces fondamentales d'innervation périphérique, l'innervation de position et l'impulsion saccadée, qui correspondent aux deux premières des composantes motrices nommées. Pour la troisième, le mouvement glissant, dont l'innervation est variable, il suffit d'admettre un mécanisme accessoire qui fait varier l'innervation de position de la façon appropriée. Nous avons aussi supposé, comme hypothèse provisoire, que les deux espèces d'innervation, assez différentes l'une de l'autre, dépendent probablement de l'activité de parties séparées de l'appareil nerveux moteur des yeux. Il convient de signaler le sens exact de cette supposition. On peut définir, pour l'une et l'autre espèce d'innervation, un appareil nerveux qui produit complètement, dès l'origine jusqu'à l'état définitif, cette innervation. Ils seront désignés l'appareil de position et l'appareil de regard. Chacun d'entre eux comprendra probablement la plus grande partie du mécanisme total et servira en partie aussi à la genèse de l'autre innervation. Notre supposition implique qu'au moins

l'un de ces appareils doit renfermer une partie «spéciale» séparée dont la fonction représente une condition essentielle seulement pour la genèse de l'une des innervations. Evidemment les deux appareils sont activés par des impulsions émanant de l'écorce cérébrale. Comme l'impulsion saccadée est constamment suivie d'une innervation de position, et comme ces deux innervations se déterminent mutuellement, il est probable déjà à priori que la même impulsion corticale primitive provoque, à la fois, l'une et l'autre innervation terminale. L'influence vestibulaire paraît se superposer d'une façon additive sur l'action des deux appareils. Elle produit une variation systématique des innervations de position d'où résulte qu'une position quelconque intentionnée sera affectée d'une déviation de type constant. Les mouvements saccadés se montrent influencés d'une manière analogue mais moins apparente. Un tel mouvement constitue la phase rapide du nystagmus, l'œil dévié en est lancé vers sa position correcte, d'où il glisse ensuite, dans la phase lente, vers la position déviée.

Les résultats hypothétiques ainsi esquissés reposent sur un fond de prémisses probables. Il s'agit de trouver leur confirmation par d'autres faits. L'expérience clinique y fournit un moyen. Une étude des symptômes, affectant la motilité oculaire, qui caractérisent les lésions encéphaliques isolées devra faire distinguer une topographie fonctionnelle fragmentaire, où l'on trouvera probablement représentés les appareils fonctionnels supposés. Pour l'analyse des ces symptômes il faut pourtant recourir à y appliquer nos idées hypothétiques. Cela ne peut se faire que par une extension importante de ces idées, et l'on parviendra ainsi à les soumettre à une critique valable.

Déduisons d'abord, en admettant nos suppositions fondamentales, quelques conséquences évidentes qui s'ensuivent, et notamment les conditions générales pour la déviation conjuguée et pour le nystagmus du type vestibulaire. Dans des cas de perte de la connaissance où la motilité spontanée et la phase rapide sont suspendues, il y a lieu de présumer la possibilité de manifestations isolées de l'appareil de position. Ce seront des positions stationnaires anormales, possiblement aussi des mouvements glissants des yeux qu'on doit s'attendre ici. La déviation conjuguée aura donc pour condition un état d'irritation asymétrique dans l'appareil de position. Il faut admettre encore la possibilité théorique qu'il y a d'altérations de cet appa-

reil dont l'effet, un phénomène de déficience, ne se manifeste que dans l'état conscient, savoir sous l'influence ou en conséquence des impulsions spontanées. Il devra s'agir ici d'un défaut des innervations stationnaires qui ne permet pas que les positions intentionnées se maintiennent constantes. Evidemment la déviation conjuguée aura le même effet. Toutes les altérations ayant l'effet ainsi défini dans un degré suffisant, et affectant les deux yeux d'une manière conjuguée, doivent produire le nystagmus du type vestibulaire, pourvu que l'impulsion saccadée ne soit pas troublée, au moins dans un degré essentiel. Il faut conclure, en effet, d'après le mécanisme plus haut exposé que le nystagmus doit avoir lieu quand les yeux spontanément mobiles ne peuvent pas rester dans leur position où ils ont été portés par un mouvement de regard, c'est-à-dire si l'innervation ici établie détermine une autre position d'équilibre, stationnaire ou variable, suffisamment déviée en même sens pour les deux yeux. La déviation conjuguée et le nystagmus seront donc des signes d'influences anormales altérant seulement, ou au moins en degré prépondérant, la fonction spéciale ou propre de l'appareil de position ou même les innervations stationnaires en dérivées. Enfin on peut faire l'énoncé évident que même l'abolition complète de la partie spéciale de l'appareil de position, si elle y est limitée, ne pourra produire aucune paralysie.

Des foyers protuberantiels unilatéraux produisent une paralysie conjuguée de regard homonyme, savoir l'impossibilité de porter le regard vers le côté du foyer, tandis que souvent, ce qui est remarquable, le mouvement glissant, la convergence et la déviation vestibulaire vers ce même côté restent conservés. Deux conclusions se dégagent de ces faits. Si ce n'est qu'un seul faisceau moteur oculaire dont la conductibilité est ici abolie par le foyer, l'influx nerveux normalement y transmis représente une condition nécessaire à la fois pour l'impulsion saccadée et pour l'innervation de position. D'autre part, on a une preuve probable assez forte que l'appareil servant aux fonctions ici conservées est, dans cette région, séparé de la structure affectée. Comme on peut attribuer ces fonctions restantes à l'appareil de position, y compris le nerf vestibulaire, il s'ensuit la conclusion probable qu'il y a ici, de plus, au moins une autre structure intacte, appartenant à l'appareil de position.



Les lésions du cervelet ou des conducteurs y appartenant produisent ordinairement du nystagmus. Or, il est aussi important et caractéristique qu'il n'y a jamais ici de paralysies. Des foyers destructifs unilatéraux du cervelet font comme phénomène de déficit, dans l'état de conscience suspendue, de la déviation conjuguée hétéronyme, c'est-à-dire dirigée vers le côté opposé. Ce sont ceux-ci, comme on le voit, précisément les symptômes que nous avons déduits plus haut comme les signes probables d'altérations limitées à la fonction propre de l'appareil de position. Il en résulte par suite la conclusion que le cervelet appartient à cet appareil et même à sa partie spéciale. De plus, les phénomènes en question font conclure que l'appareil moteur du cervelet appartenant aux positions conjuguées latérales des yeux doit être bilatéral, et que ces positions résultent de l'interférence des deux actions antagonistiques unilatérales déviant vers son propre côté. FERRIER et HITZIG ont trouvé les premiers, dans l'expérience de vivisection, que l'excitation électrique appliquée sur l'écorce du cervelet donne lieu à une rotation des yeux vers le côté irrité. D'autre part, l'abolition ou l'affaiblissement de la fonction motrice oculaire d'un côté du cervelet, par un foyer destructif, a pour effet, dans l'état de conscience suspendue, la déviation conjuguée vers le côté opposé. Comme ainsi, dans ces deux cas, la déviation est produite par l'activité prépondérante du côté homonyme du cervelet, on doit conclure que les positions conjuguées latérales des yeux dépendent de tous les deux côtés du cervelet et qu'elles résultent de la prépondérance de l'action du côté homonyme. Notre théorie fait donc exiger que, dans des cas de lésions destructives unilatérales où la fonction de ce côté est affaiblie, le nystagmus doit avoir sa phase rapide dirigée vers ce même côté. En effet, il en est ordinairement ainsi, pour un nystagmus cérébelleux ayant une composante horizontale.

Des lésions destructives, notamment l'hémorragie, siégeant dans une hémisphère cérébrale ont pour symptôme typique, dans la phase comateuse, la déviation conjuguée homonyme. Lorsque le malade est revenu à lui, on constate une parésie conjuguée de regard hétéronyme (vers le côté sain), souvent aussi une difficulté prononcée de résister à la déviation conjuguée. Remarquable est la nature passagère de ces symptômes, la motilité oculaire se rétablit en général assez vite. Le nystagmus du type vestibulaire ne se trouve ici que par



exception. On a fait observer que le regard, ayant été lancé vers le côté parétique, s'en retourne en mouvement glissant, interrompue de saccades vers le côté nommé, à la déviation conjuguée; c'est donc un mouvement nystagmique dont la phase lente surpasse en amplitude la phase rapide. Comme, d'autre part, des lésions irritatives de l'écorce motrice ou l'excitation expérimentale y appliquée produisent la déviation conjuguée hétéronyme, on en vient à la conclusion que ce symptôme, dépendant de la fonction de chaque hémisphère, résulte de l'activité prédominante de l'hémisphère opposée. Cette influence cérébrale se rapporte donc à l'appareil de position. La restitution fonctionnelle facile exige qu'il y ait une connexion entre chaque hémisphère cérébrale et tout l'appareil contiguë. Enfin, le rôle insignifiant que joue ici le nystagmus indique que le trouble de la fonction motrice dont il s'agit se rapporte communément à l'innervation de position et, quoique à un degré un peu plus faible, à l'impulsion saccadée. Ces deux fonctions sont donc influencées du cerveau et probablement, comme les symptômes ont un caractère tout à fait typique, par une voie conductrice commune.

Nos conclusions ici présentées, comment sont-elles compatibles avec la disposition générale qu'il faut accorder probablement au mécanisme nerveux des mouvements oculaires? Une hémorragie cérébrale et un foyer protuberantiel uni latéral affectent communément l'impulsion saccadée et l'innervation de position, mais leurs symptômes montrent la différence importante que la paralysie protubérantielle est irréparable, tandis que la parésie et la déviation cérébrales sont passagères. Ces phénomènes trouvent leur explication suffisante bien connue, si l'on admet que c'est le même système conducteur qui est affecté dans les deux cas, système disposé de sorte que la partie provenant d'une hémisphère se divise en deux faisceaux dont l'un, s'entrecroisant avec le faisceau correspondant de l'autre hémisphère, passe au côté opposé et l'autre va se réunir avec le faisceau croisé de l'autre hémisphère. Suivant que la lésion siège au dessus ou au dessous de l'entrecroisement, les symptômes seront les cérébraux ou les protubérantiels. Aussi d'après le point de vue plausible de supposer un arrangement analogue au mécanisme moteur général, on vient au système admis, qui, conforme au faisceau pyramidal, s'étend directement, en faisant un entrecroisement partial, jusqu'aux noyaux des nerfs moteurs

oculaires. Sous la supposition probable que ce faisceau unique est interrompu dans les lésions typiques en question, il représente le «faisceau activateur» pour les mouvements de regard spontanés, c'est-à-dire son influx nerveux provoque à la fois l'impulsion saccadée et l'innervation de position y jointe, au moins pour les mouvements latéraux. La connexion nécessaire avec d'autres parties de l'appareil de position, le lieu où l'influence provocatrice est exercée, se trouvera donc près du contact avec les noyaux. Ici doit se terminer, par suite, une voie conductrice provenant du côté homolatéral du cervelet. Nous avons fait remarquer plus haut que les fonctions motrices oculaires qui restent conservées auprès d'une paralysie protubérantielle font admettre ici, avec probabilité, une connexion intacte avec l'appareil de position. En outre, il existe, comme on sait, une voie conductrice toute analogue qui, servant à la motilité du corps, va du cervelet, par le noyau rouge, en croisant deux fois, au côté homolatéral de la moelle épinière. Il y aura ainsi, dans la région des noyaux moteurs oculaires, une connexion complexe, formée de plusieurs neurones. On en a, en premier lieu, les deux conducteurs centraux que nous venons de considérer et le neurone périphérique activant le muscle. Il est pourtant probable qu'aussi d'autres éléments nerveux prennent part à la formation de ce système de synapses. Ainsi, les expériences récentes de MM. de KLEIN et MAGNUS<sup>1</sup> donnent des fortes raisons pour admettre qu'un synapse vestibulaire se trouve ici ou peut-être dans le trajet périphérique du faisceau qui conduit l'influx cérébelleux. Un tel arrangement paraît en effet capable d'effectuer la fonction qu'il faut exiger. Les neurones centraux, influencés respectivement du cerveau, du cervelet et de l'appareil vestibulaire doivent mettre en jeu, sur les noyaux, des incitations dépendant au moins de trois variables. L'influx activateur cérébral produira, d'une part, l'impulsion saccadée qui est formée pourtant sous dépendance de l'état d'irritation actuel des autres synapses, notamment des influx stationnaires cérébelleux et vestibulaire qui déterminent l'innervation de position actuelle. Cela permet d'expliquer le fait signalé plus haut que l'impulsion saccadée dépend

---

<sup>1</sup> S. DE KLEIN und R. MAGNUS: Über die Abhängigkeit der Labyrinthreflexe vom Kleinhirn und über die Lage der Zentren für die Labyrinthreflexe im Hirnstamm. Pflügers Archiv f. d. gesammte Physiol. Bd 178, S. 124 (1920).

de la position de départ ainsi que de la position intentionnée, et l'influx cérébral doit varier seulement suivant la position intentionnée, d'où résulte un ensemble égal à celui des innervations de position. Il est admissible, d'autre part, que les contacts cérébelleux et vestibulaire sont aussi influencés par l'influx cérébral, de sorte qu'ici le passage est ouvert au courant nerveux stationnaire déterminant la nouvelle position. De même, l'influence tonique émanant de l'hémisphère cérébrale saine, dans le cas d'hémorragie cérébrale, s'exerce ici sans compensation symétrique et donne lieu à la déviation conjuguée. Or, ce symptôme produit par un foyer destructif cérébelleux est dû à l'influence incompensée du côté sain du cervelet. Enfin, l'excitation asymétrique vestibulaire produit aussi ce phénomène. Il en paraît probable que c'est le même appareil comparativement accompli, savoir le système des noyaux moteurs oculaires, qui est influencé dans ces trois cas et dont la fonction normale dépend, à la fois et d'une manière symétrique, du cerveau, du cervelet et des appareils vestibulaires. Les connexions multiples qui existent évidemment entre les parties diverses du système des noyaux semblent bien correspondre à la fonction qu'il faut lui attribuer.

De l'explication que nous venons de proposer, concernant la dépendance de l'impulsion saccadée de la position de départ, on tirera la conséquence que, une position anormale (non intentionnée) étant établie par une innervation altérée cérébelleuse ou vestibulaire, un mouvement saccadé doit prendre un caractère anormal correspondant à celui de la position de départ, C'est cela précisément le cas que constitue la phase rapide d'un nystagmus ayant une composante rotatoire. La conformité des deux phases serait ainsi l'effet, de plus près inexplicable, qu'exerce l'influx stationnaire cérébelleux ou vestibulaire sur la genèse de l'impulsion saccadée, dans le système de synapses contigu aux noyaux moteurs oculaires.

Ici, près des noyaux sera donc réalisée au moins une condition essentielle pour la genèse de l'impulsion saccadée. Son origine primaire doit pourtant se trouver dans la région corticale du cerveau et est déterminée notamment par un centre perceptif dont la fonction est suspendue avec la perte de la connaissance. Quelques faits peuvent être mis en rapport avec ces conclusions. M. ANTONI a observé qu'au début de la narcose la phase rapide devient lente, sans perdre d'amplitude, elle prend

le caractère du mouvement glissant.<sup>1</sup> La même métamorphose s'observe, d'après M. BÁRÁNY, dans des cas de parésie conjuguée causée par une lésion supranucléaire; la phase rapide et le mouvement saccadé en sont affectés, pour le côté parétique. Il est probable que le phénomène résulte d'un affaiblissement de l'influx activateur cérébral. Or, la même altération du neurone périphérique, dans une parésie des nerfs moteurs oculaires, ne produit qu'une diminution de l'amplitude des mouvements en question, dont le caractère rapide reste conservé. Cette différence indique avec nécessité un processus transformateur siégeant près des noyaux, c'est lui qui donne à l'innervation son caractère définitif ou terminal. Il paraît aussi que l'influx cérébral se rapporte, comme nous l'avons admis, à la position intentionnée; il détermine d'une manière fixe le point d'arrêt du mouvement oculaire mais ne fait dégager la force motrice qu'en proportion à sa propre force. L'impulsion saccadée a l'apparence d'un renforcement excessif, superposé à l'acte nerveux par lequel l'innervation de position passe de son état de départ à l'état terminal. Au contraire, pour les neurones périphériques parcourus des innervations terminales, l'effet sera un affaiblissement des innervations sans changement de leur caractère temporel, en accord avec les faits. Il est d'intérêt de poursuivre ici encore une conséquence possible. L'impulsion saccadée aura probablement, semble-t-il, des chances d'être déprimée dans une proportion beaucoup moindre que la faible innervation stationnaire; quand celle-ci est presque ou complètement supprimée, l'impulsion saccadée peut encore subsister efficace. Ainsi la condition générale pour le nystagmus sera réalisée. Et un nystagmus s'établit en effet dans des cas de parésie périphérique si l'œil sain est couvert et qu'une position de regard vers le côté parétique est intentionnée avec beaucoup d'énergie. Il resterait à considérer l'appareil nerveux servant au mouvement glissant (y comprise la convergence) pour lequel il faut supposer au moins une seconde voie conductrice provenant du cerveau. Le défaut de faits cliniques nécessaires pour nous guider ici défend pourtant d'entrer dans cet essai. Remarquons seulement que cette seconde connexion

<sup>1</sup> N. ANTONI: Till blickrörelsens patologi (Zur Patologie der Blickbewegungen). Oto-Laryngologiska meddelanden utgivna av G. HOLMGREN. Bd II. Sid. 320. Stockholm 1916.

Je tiens à adresser ici à M. ANTONI mes vifs remerciements pour des informations précieuses sur le sujet des faits neurologiques.



cérébrale introduit de nouvelles possibilités théoriques pour le mécanisme de l'innervation stationnaire, mais que toutefois l'influx activateur cérébral ci-dessus considéré représente une condition nécessaire à la fois pour l'impulsion saccadée et pour l'innervation de position.

Les fragments d'un mécanisme central de la motilité oculaire que nous venons d'examiner se trouve donc compatible avec plusieurs faits fondamentaux. Cette esquisse est pourtant évidemment en grande partie toute hypothétique. Elle a été développée surtout pour établir que notre résultat principal n'implique aucune contradiction prononcée avec des faits interprétables. Ce résultat est que nous avons pu accorder au cervelet la fonction d'innervier les positions stationnaires des yeux, ou au moins, strictement, un rôle cardinal relatif à cette fonction. Il paraît impossible de préciser en quoi consiste ce rôle. Nous n'en faisons qu'une supposition hypothétique qui ne semble pas manquer de vraisemblance. L'état d'irritation stationnaire dont il est besoin pour la fonction nommée provient du nerf vestibulaire et de nerfs centripètes d'origine musculaire, ou ces nerfs constituent la source principale de «l'énergie innervative» en question. Au cervelet, d'autre part, appartient une fonction inconnue relative au but complexe de diriger ou de disposer l'afflux de cette énergie, de former les courants centrifuges appropriés allant à l'appareil musculaire. L'effet actuel auquel contribue cette fonction cérébelleuse est pourtant déterminé par l'influx cérébral ou réflexe.

Rapprochons enfin notre résultat des opinions courantes et des faits connus sur la fonction du cervelet. On admet depuis longtemps que le cervelet exerce une action tonique sur le système musculaire, et qu'il renferme un système complexe de centres toniques, dont on a déjà abordé la localisation. La fonction que nous avons attribuée au cervelet s'accorde excellemment avec cette opinion. L'innervation de position représente une action tonique exquise, produite à l'aide d'un appareil coordinateur complexe. Pour la fonction motrice volitionnelle en général on doit présumer, à n'en pouvoir douter, les mêmes composantes cardinales que nous avons distinguées, avec bien de netteté, dans la motilité oculaire. C'est cela une extension presque nécessaire de la portée de ce dernier fait. Une telle opinion se trouve exprimée dans l'énoncé célèbre suivant de HUGHINGS JACKSON, cité et commenté par SHERRINGTON: «This



is equivalent to saying that the cerebellum is the centre for continuous movements and the cerebrum for changing movements. Thus in 'walking' the cerebellum tends to stiffen all the muscles; the changing movements of walking are the result of cerebral discharges overcoming in a particular and orderly way the otherwise continuous cerebellar influence. — — — — — In health the whole of the muscles of the body are double innervated — innervated both by the cerebrum and cerebellum: there being a cooperation of antagonism between the two great centres.» Suivant les notions ici introduites on pourra dire que les mouvements, ayant pour but en général d'établir de nouvelles positions, sont provoqués par une impulsion cinétique d'origine cérébrale, suivie d'une innervation stationnaire qui détermine la position et dépend du cervelet. Il y aura pourtant ici deux complications essentielles. Une inertie considérable des parties mobiles nécessite une action spéciale pour arrêter le mouvement. En outre, les innervations devront varier suivant l'influence de la pesanteur, c'est-à-dire suivant l'orientation dans l'espace. Par conséquent, l'appareil de position appartenant à la motilité générale doit montrer un degré de complexité surpassant de beaucoup celui qui paraît suffire pour l'appareil oculaire analogue.

Conformément aux idées exposées plus haut c'est du cervelet que doit dépendre l'innervation terminale, stationnaire ou tonique de l'acte moteur. y comprise peut-être l'innervation intermédiaire ayant pour effet d'arrêter le mouvement. L'expérience clinique en fournit une confirmation claire. C'est la terminaison des mouvements qui est altérée dans les affections du cervelet. Un symptôme des plus marquants est l'hypermétrie, caractère appartenant aux mouvements de parties dont la masse est considérable. Ces «mouvements démesurés» dépassent le but. Citons l'énoncé représentatif de BABINSKY: «Tout se passe comme si le cervelet exerçait à l'état normal sur les mouvements une action frénatrice dont la suppression engendrerait l'hypermétrie.» M. INGVAR, dans un mémoire récent,<sup>1</sup> relève le rôle que joue ici l'inertie des masses mobiles et propose une explication analogue pour un autre symptôme cérébelleux, l'adiadococinésie. Il consiste en ce qu'une série de deux mouvements alternatifs,

<sup>1</sup>) S. INGVAR, Zur Phylo- und Ontogenese des Kleinhirns nebst ein Versuch zu einheitlicher Erklärung der zerebellaren Funktion und Lokalisation. Haarlem, 1918.

par exemple la supination et la pronation de l'avant-bras, ne peut être exécutée qu'avec une lenteur anormale. Une explication selon M. INGVAR paraît valable, au moins en partie, pour le cas de masses mobiles considérables. La première impulsion cinétique ayant provoqué un mouvement rapide, l'effet de l'impulsion seconde suivant après l'intervalle normal sera presque épuisé en arrêtant ce mouvement, il n'en résultera qu'un mouvement très lent et d'un début retardé. Il ne paraît point plausible de supposer que l'action frénatrice est produite par voie réflexe, provoquée de la phase cinétique. La rapidité extrême et la précision parfaite que montrent certains mouvements, par exemple ceux d'un pianiste, paraissent incompatibles avec cette hypothèse. C'est beaucoup plus vraisemblable que l'action frénatrice est due à l'innervation terminale ici définie, dont nous avons présumé l'existence générale. Or, à l'innervation terminale appartient sans doute aussi la fonction purement tonique ou stationnaire, si marquée dans la motilité oculaire. C'est surtout LUCIANI qui a fait remarquer l'asthénie musculaire ou la dépression du tonus musculaire qui résulte de lésions cérébelleuses. Pour la connexion et la dépendance mutuelle, de l'impulsion cinétique et de l'innervation terminale on a la même explication possible que nous avons donnée pour l'innervation oculaire. Les deux actes d'innervation prennent naissance, communément provoqués par l'influx activateur cérébral, dans la région des noyaux moteurs où se terminent des voies conductrices d'origine cérébrale, cérébelleuse et vestibulaire, et où les états irritatifs de ces divers synapses doivent influencer en commun les effets résultants. La variabilité des deux phases motrices suivant l'orientation relative à la direction de la pesanteur nécessite une autre influence, variable suivant cette orientation et exercée, sans doute par voie réflexe, sur les appareils nerveux actifs.

Les troubles d'équilibre d'origine cérébelleuse auront donc, au point de vue mécanique, au moins trois causes. Le défaut de la phase terminale doit communiquer aux mouvements des caractères vicieux propres à risquer l'équilibre. Puis, dans la plupart des mouvements l'état tonique de certains muscles sert, comme l'a fait remarquer M. JOHANSSON, à l'appui nécessaire pour l'action mobile; si cette fonction tonique est altérée, il en résultera un trouble grave des mouvements. Enfin, aussi d'autres altérations appartenant à ces deux groupes doivent ré-

sulter de lésions qui affectent l'appareil régulateur influencé de la pesanteur.

Il reste encore à considérer un autre type de motilité, dont les conditions mécaniques sont toute différentes. Il ne s'agit ni de masses mobiles considérables ni d'un équilibre relativement à la pesanteur. Les mouvements du globe oculaire en fournissent un exemple comparativement simple. A ce type appartiennent les mouvements de la parole, de la mimique et de la déglutition. La plupart de ces mouvements se composent, d'une manière double, d'actes moteurs plus simples. D'une part, ils représentent des chaînes ou des suites de tels actes qui se succèdent immédiatement l'un l'autre. D'autre part, ces actes primitifs sont en partie coordonnés l'un auprès de l'autre, en disposition simultanée, de sorte qu'un groupe de muscles reste en état de contraction stationnaire pendant qu'un autre groupe fait une contraction. La phase terminale tonique des actes primitifs sera ici une condition essentielle non seulement pour la connexion ou la succession correcte des actes, mais aussi pour les actes mêmes. Un défaut grave de cette phase devra rompre la continuité normale de la suite et isoler, pour ainsi dire, ces phases cinétiques qui seront troublées par l'influence mécanique altérée, exercée sur elles de parties contiguës. Peut-être surviennent ici encore des modifications fonctionnelles des phases restantes, ayant pour but de compenser les troubles. On en tire, semble-t-il, la possibilité d'expliquer, en partie au moins, l'altération caractéristique de la parole qui s'observe comme symptôme cérébelleux. Cette parole troublée est, d'après BRISSAUD, «lente, saccadée, cahotée», elle est, d'après BABINSKY et TORNAY «scandée, saccadée, un peu explosive et parfois traînante».

On peut donc constater un rapport caractéristique et général entre les symptômes cérébelleux et l'innervation terminale. Il importe d'ajouter que, conformément à la théorie, des paralysies ne se trouvent point parmi les phénomènes cérébelleux.

Nous arrivons ainsi au résultat vraisemblable suivant, représentation évoluée des idées de JACKSON (voir p. 465), mais obtenu par voie toute différente. L'innervation motrice périphérique se compose de deux actes successifs ou peut-être en partie simultanés, savoir d'une impulsion cinétique initiale suivie d'une innervation terminale, qui paraissent provoquées communément, dans les noyaux moteurs, par le même influx acti-

vateur central. L'impulsion cinétique donne lieu à l'action mobile des muscles, la phase cinétique. L'innervation terminale, surtout d'une nature tonique ou stationnaire, détermine et maintient la position des masses mobiles, elle produit aussi l'action antagonistique arrêtant la phase cinétique. Cet acte terminal dépend essentiellement du cervelet, auquel appartient ainsi une fonction motrice étendue à la motilité générale.

Le lecteur trouvera le contenu de ce mémoire résumé en lisant l'introduction et le premier et le dernier morceau de la partie II.

(Aus der medicinischen Universitätsklinik am Rigshospital, Kopenhagen. Prof. Dr. KN. FABER.)

## **Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken.**

Von

L. S. FRIDERICIA.

### **I.**

#### **Beziehung zwischen der Pulsfrequenz und der Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms bei normalen Menschen in der Ruhe.**

Alle Kliniker sind sich darüber einig, dass sich bei manchen Herzkranken die Prognose nur mit grosser Unsicherheit stellen lässt, und alle stimmen auch darin überein, dass eine Hauptursache dieser Unsicherheit in den beschränkten Mitteln zur Beurteilung der Funktionstüchtigkeit des Myocards liegt. Besonders erwünscht ist es, Abnormitäten zu finden, die nicht wie die Symptome der Kreislaufschwäche indirekt, sondern in mehr direkter Weise von der Tätigkeit des Myocards abhängig sind.

Durch die graphischen Methoden sind eine Fülle von neuen Wegen gangbar geworden, welche zu besserem Einblick in die Arbeit des Myocards geführt haben. Alle Aufschlüsse, welche die graphischen Kurven geben können, sind aber nicht in gleich ausgiebiger Weise bearbeitet worden. Die Arrhythmien und die Reizleitungsstörungen haben das Hauptinteresse auf sich gelenkt; — von graphischen Zeichen, die mit Abnormitäten der Kontraktilität des Myocards verknüpft sind, sind besonders der



Pulsus alternans und die schlecht ausgebildete oder negative Finalschwankung (T-Zache) im Elektrokardiogramm eifrig untersucht worden.

Die graphischen Kurven und besonders das Elektrokardiogramm weisen aber mehrere Besonderheiten auf, die noch sehr spärlich untersucht worden sind. Zu diesen gehört die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms, die Systolendauer. Eine nähere Untersuchung der Systolendauer ist vielversprechend, — sind doch alle neueren Fortschritte in der Herzpatologie hauptsächlich auf nähere Analyse der Zeitverhältnisse während der Herztätigkeit gegründet. Auch sind schon mehrere Angaben vorhanden, nach welchen sich bestimmte Abweichungen in der Dauer des Herzventrikelelektrokardiogramms bei verschiedenen Herzleiden finden sollen. So hat z. B. STERIO-PULO<sup>18</sup> eine Verlängerung der Systolendauer bei Aorteninsuffizienz, FR. KRAUS und G. NICOLAI<sup>13</sup> (Seite 265) bei Myodegeneratio cordis behauptet, während H. STRAUB<sup>20</sup> eine Verkürzung bei paroxysmaler aurikulärer Tachykardie zu finden glaubt. Eine wissenschaftliche Beurteilung solcher Angaben ist aber erst dann möglich, wenn man weiss, welche Änderungen in der Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms normaler herzgesunder Menschen gefunden werden können.

Eine Messung der Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms bei normalen Menschen ist natürlich sehr häufig vorgenommen und die Ergebnisse auch oft veröffentlicht worden. Eine systematische Untersuchung über die Frage, bei welcher die Messungen mit der nötigen Einheitlichkeit vorgenommen und das gewonnene Zahlenmaterial bearbeitet worden ist, liegt soweit mir bekannt nicht vor. Und doch kann nur durch eine solche systematische Untersuchung die notwendige Grundlage geschaffen werden, nach welcher physiologische und pathologische Abweichungen zu beurteilen sind. Zuerst ist es aber notwendig zu wissen, was gemessen wird, wenn man die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms bestimmt, — wie man messen soll, und wie gross die Fehler bei den Messungen sind.

Die erste Frage ist dann, was man bei Messungen der elektrokardiographischen Kurven über die Dauer der mechanischen Systole, der mechanischen Herzventrikelkontraktion erfährt. Nach den Untersuchungen u. a. von KAHN<sup>12</sup>, CARL TIGERSTEDT<sup>22</sup>, GARTEN<sup>7</sup> und WIGGERS<sup>25</sup> fängt das Ventrikelelektrokardiogramm 0,02 bis 0,045 Sekunden früher an

als die Drucksteigerung in den Herzventrikeln und hört öfters auch 0,03 bis 0,05 Sekunden früher auf als die Aortenklappen geschlossen werden. es kann jedoch auch später als die Aortenklappen aufhören. Eine exacte Übereinstimmung der Dauer zwischen dem elektrischen und dem mechanischen Ereignis findet sich nicht nach sämtlichen Untersuchungen, und besonders WIGGERS<sup>25</sup> hebt hervor, dass die beiden Ereignisse an Zeitdauer unabhängig von einander wechseln können. Bei Froschherzversuchen ist gleichzeitige Verkürzung der Elektrokardiogrammdauer und Verlängerung der mechanischen Systolendauer beobachtet worden (G. RALPH MINES<sup>17</sup> S. 220). Hierzu kommt noch, dass das elektrische und das mechanische Ereignis nicht zwei Äusserungen derselben Vorgänge im Herzmuskel sind, denn sie sind nicht unlösbar an einander gebunden. Z. B. haben LOCKE und ROSENHEIM<sup>16</sup> gefunden, dass ein isoliertes Herz mechanisch zu zucken aufhört, wenn es mit kalkfreier Flüssigkeit durchspült wird, aber doch fortfährt kräftige rhythmische elektrische Aktionsströme auszusenden. (Die Sache ist später eingehend u. a. von G. RALPH MINES<sup>17</sup> untersucht worden.) Dasselbe hat AUG. HOFFMANN<sup>10</sup> bei muskarinvergifteten Herzen gefunden.

Man muss sich also darüber klar sein, dass es sehr zweifelhaft ist, ob man immer etwas über die Dauer der mechanischen Systole zu wissen bekommt, wenn man die Dauer der elektrischen Systole misst; doch ist es wohl wahrscheinlich, dass die Dauer der beiden Ereignisse bei Herzen unter gewöhnlichen Verhältnissen wenigstens einigermaßen übereinstimmen. Man kann aber nicht die zahlreichen älteren und neueren Arbeiten über Dauer der mechanischen Herzsystole bei Menschen als Grundlage für die elektrokardiographischen Messungen anwenden. Doch werden meine Untersuchungen zeigen, dass die Ergebnisse der Messungen an Herzstoss- und Pulskurven mit denen an elektrokardiographischen Kurven im wesentlichen übereinstimmen.

Der erste, welcher die Dauer des menschlichen Elektrokardiogramms gemessen hat, ist dessen Entdecker AUG. WALLER<sup>23</sup>, der die Grösse dieser Dauer auf 0,35 Sekunden angibt und dazu bemerkt, dass dies mit der Dauer, welche DONDERS für die mechanische Systole gefunden hat, übereinstimmt. Später ist die Dauer des normalen menschlichen Ventrikel-elektrokardiogramms von sehr vielen gemessen worden, u. a.

von EINTHOVEN und DE LINT<sup>2</sup>, FR. KRAUS und G. NICOLAI<sup>13</sup>, LIPSCHÜTZ<sup>15</sup>, AD. HECHT<sup>8</sup>. Die Werte schwanken meistens zwischen 0,3 und 0,4 Sekunde, doch sind sehr kleine Werte wie 0,18 Sekunde (LIPSCHÜTZ<sup>15</sup>) und sehr grosse wie 0,48 Sekunde (KRAUS und NICOLAI<sup>13</sup>) angegeben worden. Solche Werte können nach meinen Erfahrungen an vielen Hunderten von Kurven nur in Verschiedenheiten der Ausmessungstechnik ihre Erklärung finden. KRAUS und NICOLAI<sup>13</sup> haben gefunden, dass bei Ausmessungen im Elektrokardiogramme dieselbe Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Systolendauer besteht als bei Beobachtung der Systolendauer an Pulskurven schon früher von vielen (LANDOIS<sup>14</sup>, EDGREN<sup>1</sup>, A. H. GARROD<sup>5</sup>, THURSTON<sup>21</sup>, F. STOCKMANN<sup>19</sup>, FR. KRAUS<sup>13</sup>) gefunden war, d. h. dass die absolute Dauer der Systole bei steigender Schlagfrequenz kürzer, die prozentische Systolendauer aber grösser wird. Mit andern Worten: bei steigender Pulsfrequenz nimmt sowohl die Systolen- als die Diastolendauer ab, die Diastolendauer aber in viel höherem Grade.

Bei Untersuchungen über die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms muss die erste Aufgabe sein, gesetzmässigen Beziehungen zwischen dieser Dauer und der Pulsfrequenz zu bestimmen; sodann müssen die Variationsgrenzen der normalen Systolendauer für jede Pulsfrequenz festgestellt werden. Die vorhandenen Untersuchungen über Systolendauer an elektrophysikalischen Kurven gemessen, reichen bei weitem nicht aus, um diese Aufgaben zu lösen. Die folgenden Untersuchungen müssen dann zuerst ausgeführt werden.

Um die Ausmessungsfehler so viel als möglich einzuschränken, ist es notwendig, bei der Ausmessung nach bestimmten Regeln vorzugehen. Zwei Grössen sind auszumessen. Erstens *die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms*, zweitens der mittlere Zeitraum zwischen Anfang zweier aufeinander folgenden Systolen, *die Pulsperiode*. Jede von diesen beiden Bestimmungen hat ihre besonderen Fehlerquellen.

Beim Ausmessen der *Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms* muss erstens angegeben werden, wie Anfang und Schluss der Ventrikelsystole im Elektrokardiogramm festgesetzt wird. Der Anfang lässt sich immer mit grosser Genauigkeit bestimmen, wenn man mit genügender Reaktionsgeschwindigkeit der Saite im Saitengalvanometer arbeitet. Anfangs habe ich mit versilberten Quarzsaiten gearbeitet, später bin ich zu den weit besseren Aluminiumsaiten übergegangen,

welche von WERTHEIM-SALOMONSEN<sup>21</sup> angegeben sind (von HERAEUS in Hanau zu beziehen). Wenn das Ventrikelelektrokardiogramm mit einer Q = (Ja) Zacke anfängt, wird selbstverständlich vom Anfang dieser Zacke gemessen, denn diese Zacke gehört ja der Ventrikelsystole an: findet sich keine Q-Zacke, wird vom Anfang der R-Zacke gemessen. Der Anfang des Ventrikelelektrokardiogramms kann in den Kurven mit viel grösserer Genauigkeit als nötig bestimmt werden (Genauigkeit von 0.001 Sekunden wäre möglich).

Den Schluss des Elektrokardiogramms zu bestimmen ist mit mehreren Schwierigkeiten verbunden, wie z. B. von R. H. KAHN<sup>12</sup> eindringlich hervorgehoben ist. Dass die ganze T-(Final-)Schwankung der Ventrikelsystole zuzuschreiben ist, ist sicher. Bekanntlich kommt aber in mehreren Elektrokardiogrammen nach der T-Zacke eine leichte Erhebung, die U-Zacke, zum Vorschein. EINTHOVEN<sup>3</sup>, welcher die U-Zacke bei einem Fall von Myodegeneratio cordis zuerst entdeckte, meinte, dass auch diese Zacke von der Ventrikelsystole herrührte; später, wo man die U-Zacke oft bei Normalen gefunden hatte, war man mehr der Ansicht, dass die U-Zacke nicht von der Tätigkeit der Herzventrikeln abhängig ist (siehe z. B. H. E. HERING<sup>9</sup>, AUG. HOFFMANN<sup>11</sup> S. 85). Ich habe *nicht* die U-Zacke als dem Ventrikelelektrokardiogramm sensu strictiori angehörig gerechnet und daher immer bis zum Ende der T-Zacke gemessen. Oft ist der Schluss der T-Zacke in der Kurve als ein deutlicher Knick scharf zu erkennen, in vielen Elektrogrammen endet aber die T-Zacke ganz allmählich in einer Kurve, welche nach und nach die Richtung der Grundlinie erhält, und dies hängt nicht von unzulänglicher Reaktionsgeschwindigkeit der Saite ab, denn eine grössere Reaktionsgeschwindigkeit verändert die Sache nicht. Ich habe immer als Schluss des Elektrokardiogramms den Punkt betrachtet, wo die Tangente der Kurve mit der Grundlinie zusammenfällt, d. h. ich habe die maximale Länge des Elektrokardiogramms, ausschliesslich der U-Zacke, gemessen. Bei fast allen normalen und bei den meisten pathologischen Kurven lässt sich der Schluss des Elektrokardiogramms in dieser Weise bestimmen, mit einem Fehler, der nicht 0,01 Sekunde übersteigt (siehe unten). Besonders in pathologischen Fällen kann es, bei hoher Pulsfrequenz oder bei verlängerter Reizleitungszeit zwischen Vorhöfen und Ventrikeln passieren, dass der letzte Teil der T-Zacke mit der Vorhofszacke (P) der folgenden Systole teilweise verschmolzen ist; in solchen Fällen ist die Ausmessung nicht möglich. Die Schwierigkeiten, welche in pathologischen Fällen dadurch entstehen, dass die T-Zacke abnorme Gestaltung (»negativ«) hat oder gar nicht anwesend ist, werde ich in einem späteren Aufsatz über die Verhältnisse bei Herzkranken besprechen. — Bei der Ausmessung ist noch zu beachten, dass beide Messpunkte — Anfang und Schluss der Ventrikelkurve — auf derselben Seite der Grundlinie vorgenommen werden müssen, sonst kann die oft nicht unerhebliche Breite des Saitenschattens Fehler hervorbringen. Ich habe immer an der unteren (elektropositiven) Seite der Grundlinie gemessen.

Die Genauigkeit der Bestimmung der Systolendauer ist selbstver-



ständig hauptsächlich von der Genauigkeit der Zeitregistrierung auf den Kurven abhängig. Ich habe ein Photokymographion mit Fallapparat für photographische Glasplatten nach dem Prinzip der Atwood'schen Fallmaschine angewendet. Die Plattengeschwindigkeit wird durch einen Kolben, welcher in einem Ölzylinder herabsinkt, sehr gleichförmig gemacht, und die Geschwindigkeit lässt sich durch ein am Kolben angebrachtes Ventil innerhalb sehr weiter Grenzen ändern. Der Apparat wird von der wissenschaftlichen Instrumentengesellschaft in Cambridge gebaut. Auf den fallenden Platten wird die Zeitregistrierung als Ordinate nach dem Prinzip von S. GARTEN<sup>6</sup> photographisch erzeugt. Der Zeitmarkierapparat ist ein nach dem Prinzip des LA COUR'schen Tonrades konstruiertes Zahnrad, welches zwischen den Polen zweier kleiner Elektromagneten, deren Strom durch eine schwingende Stimmgabel regelmässig unterbrochen wird, rotiert (der Apparat ist dem im MAREY'schen Institute von BULL konstruierten ähnlich). Die Zeit zwischen zwei Ordinaten ist 0,01 Sekunde: weil die Plattengeschwindigkeit sehr gleichmässig ist, kann aber mit einer Genauigkeit bis auf 0,001 Sekunde gemessen werden, d. h. eine weit grössere Genauigkeit als die, mit welcher die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms auf den Kurven gemessen werden kann. Als normale Plattengeschwindigkeit wurden 25 Millimeter in der Sekunde angewendet. 0,01 Sekunde liess sich dann sehr bequem ausmessen.

Auf jeder Platte (12 × 18 cm) wurde in ca. sieben Sekunden registriert, d. h. jede elektrographische Kurve enthielt mehrere Systolen (öfters zwischen 6 und 14). Die Dauer sämtlicher Systolen einer Kurve wurde gemessen und die Durchschnittszahl genommen. Wenn ich den mittleren Fehler der Bestimmung einer einzelnen Systolendauer aus solchen Messungen nach der üblichen GAUSS'schen Methode bestimme, bekomme ich z. B. folgende Werte (aus Ableitung II von 10 normalen Menschen).

	Berechneter mittlerer Fehler der einzelnen Systolendauer.	Berechneter mittlerer Fehler der Durch- schnittszahl sämt- licher Systolen einer Kurve.
1	0,006 Sekunde	0,002 Sekunde
2	0,006 „	0,003 „
3	0,000 „	0,000 „
4	0,003 „	0,001 „
5	0,004 „	0,002 „
6	0,008 „	0,004 „
7	0,008 „	0,003 „
8	0,010 „	0,005 „
9	0,009 „	0,003 „
10	0,006 „	0,004 „



Mittlerer Fehler der Durchschnittsdauer des Ventrikel-elektrokardiogramms übersteigt nicht 0,005 Sekunde, d. h. dass die dritte Dezimalstelle angegeben werden soll, und dass Fehler einzelner Messungen über 0,015 Sekunde fast nie gefunden werden.

Es bleibt noch eine Schwierigkeit bei Bestimmungen der elektrographischen Systolendauer übrig. EINTHOVEN<sup>4</sup> hat beobachtet, dass die mit identischen Buchstaben bezeichneten Spitzen des Elektrokardiogramms in den verschiedenen Ableitungen oft nicht in identische Phasen einer Herzperiode fallen, und dass dadurch die gesammte Dauer des Ventrikelkardiogramms in den verschiedenen Ableitungen eine verschiedene Grösse haben kann (vergl. W. EINTHOVEN<sup>4</sup>). Wahrscheinlich erklärt sich das Phänomen dadurch, dass die Kurven Projektionen von Vektorgrössen (die Aktionsströme im Herzmuskel) darstellen. Die grössten Unterschiede, welche ich in der Systolendauer in den drei gewöhnlichen (EINTHOVENschen) Ableitungen des Elektrokardiogramms bei normalen Menschen bei gleichbleibender Pulsfrequenz gefunden habe, sind folgende:

		Pulsperiode (reziproker Wert der Pulsfrequenz)	Ventrikel- elektrokardio- grammdauer
A.	{ Abl. I	0,628 Sekunde	0,321 Sekunde
	{ „ II	0,622 „	0,336 „
	{ „ III	0,607 „	0,348 „
S.	{ „ I	0,890 „	0,360 „
	{ „ II	0,887 „	0,367 „
	{ „ III	0,912 „	0,358 „
N.	{ „ I	0,842 „	0,344 „
	{ „ II	0,858 „	0,344 „
	{ „ III	0,850 „	0,328 „

Die Abweichungen können 0,027 Sekunde betragen und übertreffen somit die Messungsfehler beträchtlich. Um nicht ein übergrosses Zahlenmaterial vorzuführen, habe ich mich beschränkt, immer nur *die Dauer in Ableitung II* (rechte Hand—linker Fuss) zu verzeichnen.

Nach dem Darstellen der Messungsweise der Systolendauer erübrigt es noch, die Bestimmung der Pulsfrequenz zu besprechen. Dies ist dadurch geschehen, dass ich die *Pulsperiode*, d. h. die Zeit vom Anfang einer Systole bis zum Anfang der nächsten, gemessen habe. Wie erwähnt, ist der elektrische Systolenanfang immer scharf zu sehen, und die Dauer der Pulsperiode lässt sich somit mit weit grösserer Genauigkeit als die Systolendauer bestimmen. Aber eine andere Fehlerquelle wirkt hier störend ein. Der Puls ist bekanntlich fast nie regelmässig im mathematischen Sinne, die Dauer der einzelnen Pulsperioden wechseln z. B. oft unter den verschiedenen Atmungsphasen. Auch die Pulsperiode muss folglich als eine Durchschnittszahl der gemessenen Perioden (öfters zwischen 6 und 14) angegeben wer-

den. Die folgende Tabelle über Messungen bei 10 normalen Menschen zeigt, dass obschon der Messungsfehler einer einzelnen Periodendauer ganz bedeutungslos ist, wird der mittlere Fehler (nach GAUSS berechnet) der Periodendurchschnittsdauer doch grösser als der mittlere Fehler bei Bestimmung der Systolendauer wird, und zwar als Folge der Unregelmässigkeit der normalen Herztätigkeit.

	Berechneter mittlerer Fehler der einzelnen Pulsperiode	Berechneter Fehler der Durchschnitts- dauer der Puls- periode
1	0,016 Sekunde	0,006 Sekunde
2	0,024 „	0,009 „
3	0,037 „	0,018 „
4	0,007 „	0,003 „
5	0,046 „	0,019 „
6	0,034 „	0,014 „
7	0,020 „	0,009 „
8	0,042 „	0,019 „
9	0,013 „	0,004 „
10	0,034 „	0,017 „

Der mittlere Fehler an der Durchschnittszahl wechselt zwischen 0,003 und 0,019 Sekunde. Die dritte Dezimalstelle ist folglich oft bedeutungslos, wird aber doch in den folgenden Tabellen mitgeschrieben.

Um die Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms zu bestimmen, waren zwei Wege zu versuchen. Erstens konnte versucht werden bei derselben normalen Versuchsperson die Pulsfrequenz durch verschiedene Einflüsse zu variieren (durch Muskelarbeit, Arzneistoffe u. s. w.) um dann in elektrographischen Aufnahmen die gesuchte Beziehung näher zu untersuchen. Meine in dieser Weise zahlreich ausgeführten Versuche, haben zum Ergebnis gehabt, dass die Aufgabe nicht durch solche Untersuchungen zu lösen sei, denn die Änderung der Systolendauer bei derselben Pulsfrequenzänderung wechselt nach den verschiedenen Ursachen für die Änderung der Pulsfrequenz. Die Versuchsergebnisse werden in einem folgenden Aufsatz veröffentlicht. — Zweitens konnte man versuchen, die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei Menschen mit verschiedenen Pulsfrequenzen unter genau denselben äusseren Bedingungen zu bestimmen. Diesen Weg habe ich mit Erfolg betreten und werde die Ergebnisse in folgenden beschreiben.

Die normalen Versuchspersonen wurden unter denselben äusseren Bedingungen untersucht, die ich bei Untersuchung von Herzkranken in der Universitätsklinik anwende, um ein Vergleichsmaterial für spätere Beobachtungen über pathologische Verhältnisse zu erhalten. Die Personen sassen ruhig in einem Lehnstuhle, bei welchem die Elektrodenwannen des Saitengalvanometers angebracht waren. Sie ruheten hier wenigstens 15 Minuten, bevor die elektrographische Kurve aufgenommen wurde. Alle untersuchten Personen wurden stethoscopierte, gewogen und ihre Körperlänge gemessen. Ich bin so kritisch wie irgend möglich vorgegangen, um nur ganz gesunde und normale Menschen zu untersuchen. Ausgeschlossen wurden alle, die in den letzten Monaten krank gewesen waren (auch überstandene Angina und Erkältung waren »Kassationsursache«), Patienten der Klinik sind nicht unter den untersuchten. Ausgeschlossen waren ferner alle, die wussten, dass sie früher akuten Gelenkrheumatismus, Scharlach, Diphtherie oder Syphilis gehabt hatten, und selbstverständlich auch alle, bei welchen die Stethoscopie Herzvergrösserungen oder Geräusche offenbarten. Dadurch wurde es ziemlich schwierig, auch ältere Leute, welche geeignet für die Untersuchung waren, zu finden. Doch wurden einige gefunden.

Es wurden 50 Personen untersucht. Die 35 waren zwischen 20 und 40 Jahren alt, 19 Männer und 16 Frauen. Weil ich auch sehr hohe Pulsfrequenzen zu untersuchen wünschte, und diese unter normalen Menschen in der Ruhe fast nur bei Kindern zu finden sind, habe ich auch 9 gesunde Kinder, 6 Knaben und 3 Mädchen, untersucht. Jünger als 2 Jahre sind keine, denn schon zweijährige Kinder können nicht ohne Mühe dazu gebracht werden, 15 Minuten ganz ruhig zu sitzen. Nur 6 Personen waren älter als 40 Jahre, 3 Männer und 3 Frauen, einige von diesen waren sehr alt. Im ganzen sind 28 männliche und 22 weibliche Personen untersucht worden.

Von den meisten Personen wurde nur eine Kurve hergestellt. Aber von einigen besass ich mehrere. Dadurch entstand eine Schwierigkeit, denn auf den verschiedenen Kurven von derselben Person, war die Pulzfrequenz meistens etwas verschieden. Eine Durchschnittszahl der Dauer der Pulsperiode und der Systole aus den verschiedenen Kurven von derselben Person zu berechnen, wäre fehlerhaft, weil Pulsperiode und Systolendauer nicht in einfacher Proportion von einander ab-

hängig sind. Ich habe dann bei jeder Person die Kurve ausgewählt, auf welcher die Pulsfrequenz am langsamsten war, d. h. bei möglichst grösster Ruhe.

In folgender Tabelle sind die Ergebnisse aufgeführt. Die Personen sind nach Pulsfrequenz geordnet. Aufgeführt ist Geschlecht, Alter, Gewicht, Höhe, Pulsfrequenz, Durchschnittsdauer der Pulsperiode und die Dauer des Ventrikel-ektkardiogramms. Die in den letzten Spalten aufgeführten berechneten Werte werden später besprochen.

Haupttabelle.

Geschlecht	Alter	Gewicht	Körper-Länge	Pulsfrequenz	Durchschnittsdauer der Pulsperiode	Durchschnittsdauer des Ventrikel-ektk.	Dauer des Ventrikel-ektk. berechn. aus Pulsperiode	Differenz zwischen beobachteten & berechn. Werten
	Jahre	Kg	cm		Sekunde	Sekunde	Sekunde	Sekunde
1 Mann	23	65.5	169	51	1,158	0,402	0,400	+ 0,002
2 »	27	75	182	52	1,155	0,400	0,400	0
3 »	27	69.5	179	55	1,091	0,398	0,393	+ 0,005
4 Frl.	23	68	169	55	1,084	0,420	0,392	+ 0,028
5 Mann	22	63.5	168	60	1,008	0,350	0,382	÷ 0,032
6 »	21	79	180	62	0,968	0,352	0,377	÷ 0,025
7 »	24	70	172	63	0,958	0,390	0,376	+ 0,014
8 Frl.	37	62	154	67	0,904	0,363	0,369	÷ 0,006
9 Mann	21	72	181	67	0,900	0,344	0,368	÷ 0,024
10 »	21	60	169	67	0,892	0,402	0,367	+ 0,035
11 Frl.	27	63	157	67	0,890	0,376	0,366	+ 0,010
12 Mann	29			68	0,887	0,367	0,366	+ 0,001
13 Frl.	23	60	165	69	0,872	0,380	0,365	+ 0,015
14 Mann	21	77	175	69	0,868	0,360	0,364	÷ 0,004
15 Frl.	21	56	168	72	0,833	0,360	0,359	+ 0,001
16 »	27	56	174	72.5	0,827	0,373	0,358	+ 0,015
17 Mann	32	62	170	73	0,823	0,344	0,358	÷ 0,014
18 »	32	70	168	75	0,800	0,345	0,354	÷ 0,009
19 Knabe	12	37.5	146	75	0,798	0,325	0,354	÷ 0,029
20 Mann	22	84	175	75	0,798	0,364	0,354	+ 0,010
21 Frl.	45	68	165	76	0,793	0,356	0,353	+ 0,003
22 Mann	21	73	179	76	0,792	0,356	0,353	+ 0,003
23 »	71	73	168	76	0,790	0,340	0,353	÷ 0,013

Ge- schlecht	Alter	Ge- wicht	Kör- per- länge	Puls- fre- quenz	Durch- schnitts- dauer der Puls- periode	Durch- schnitts- dauer des Ven- trikel- elektrok.	Dauer des Ven- trikel- elektrok. berechn. aus Puls- periode	Differenz zwischen beobach- teten & berechn. Werten
	Jahre	Kg	cm		Sekunde	Sekunde	Sekunde	Sekunde
24 Mann	32	70	172	76	0,787	0,370	0,352	+ 0,018
25 „	18	57	166	79	0,763	0,352	0,348	+ 0,004
26 Frl.	20	75	170	80	0,753	0,352	0,347	+ 0,005
27 „	21	59	164	80	0,750	0,348	0,346	+ 0,002
28 „	23	53	158	83	0,719	0,328	0,342	÷ 0,014
29 „	21	69	166	86	0,699	0,348	0,338	+ 0,010
30 Frl.	22	63	163	88	0,680	0,340	0,337	+ 0,003
31 „	27	66	166	88,5	0,676	0,332	0,334	÷ 0,002
32 „	29	70	170	89	0,671	0,327	0,334	÷ 0,007
33 Mann	31	62	165	90	0,668	0,337	0,333	+ 0,004
34 Frl.	31	63	162	91	0,657	0,360	0,331	+ 0,029
35 Mann	72	58,5	175	91	0,656	0,333	0,331	+ 0,002
36 Frl.	30	66	169	92	0,652	0,334	0,331	+ 0,003
37 Knabe	9	24	131	94	0,640	0,322	0,329	÷ 0,007
38 Mann	28	78	180	96	0,626	0,321	0,326	÷ 0,005
39 Frl.	40	57	155	96	0,626	0,350	0,326	+ 0,024
40 „	45			96	0,625	0,323	0,326	÷ 0,003
41 Frau	30	62	160	100	0,598	0,311	0,321	÷ 0,010
42 Mann	21	68	179	101	0,594	0,312	0,320	÷ 0,008
43 Knabe	13	40	150	103	0,583	0,340	0,319	+ 0,021
44 Mädchen	4	16	100	104	0,576	0,308	0,317	÷ 0,009
45 Knabe	7	24,5	124	105	0,573	0,317	0,316	+ 0,001
46 Mann	25	70	175	114	0,527	0,302	0,308	÷ 0,006
47 Mädchen	2	15	94	122	0,491	0,284	0,301	÷ 0,017
48 Knabe	15	35	137	124	0,481	0,312	0,299	+ 0,013
49 Mann	81	87	157	125	0,480	0,273	0,299	÷ 0,026
50 Mädchen	3	15	95	135	0,443	0,280	0,290	÷ 0,010

Werden die Ergebnisse in einem Koordinatensystem graphisch abgebildet, in welchem die Abscisse der Dauer der Pulsperiode, die Ordinaten der Dauer der Ventrikel-elektrokardiogramme entsprechen (Fig. 1), so sieht man, dass mit zunehmender Pulsperiodendauer (c: abnehmender Frequenz) die Kardiogrammdauer nur wenig verlängert wird, wie schon längst bekannt ist. Z. B. bei der langsamsten der untersuchten



Pulsfrequenzen, 52 p. M., mit der Pulsperiode von 1,15 Sek., ist die Kardiogrammdauer 0,40 Sekunde; bei einer doppelt so grossen Frequenz 104 p. Min. mit Pulsperiode 0,575 Sek., ist die Kardiogrammdauer 0,315 Sek. oder nur 21 % verkürzt, während Pulsperiode um 50 % verkürzt ist.

Der Zweck der Untersuchungen ist, wie oben dargestellt wurde, zu finden innerhalb welcher Grenzen die Ventrikelelektrokardiogrammdauer bei jeder gegebenen Pulzfrequenz bei normalen Menschen variieren kann; erst dann ist es möglich pathologische Befunde mit normalen zu vergleichen. Dieser Zweck wird am einfachsten dadurch erreicht, dass die Versuchsergebnisse einer zahlenmässigen Behandlung unterworfen werden, und dadurch die Beziehung der Elektrokardiogramm-

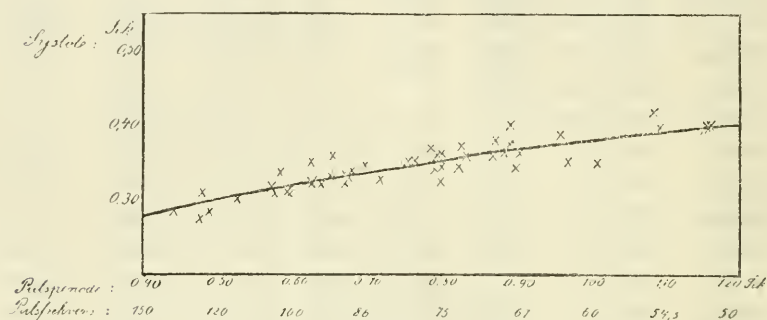


Fig. 1.

dauer zur Pulsperiodendauer als eine mathematische Funktion mit einem mittleren Fehler dargestellt wird.

Um eine empirische Formel der Beziehungen der beiden Grössen zu finden, bin ich in der üblichen Weise vorgegangen, nur habe ich die Voraussetzung gemacht, dass die gesuchte Gleichung nicht mehr als zwei Konstanten enthalten müsse. Wegen der Zerstreuung der Ergebnisse ist eine bessere Übereinstimmung (c: ein kleinerer mittlerer Fehler) voraussichtlich nicht bei Anwendung komplizierterer Gleichungen mit mehreren Konstanten zu erreichen.

Wird die Pulsperiodendauer mit  $p$  bezeichnet, die Ventrikel-elektrokardiogrammdauer mit  $s$ , die Konstanten mit  $x$  und  $y$ , hat es sich durch Ausprobieren ergeben, dass sich die Ergebnisse am besten einer Gleichung von der Form  $s = x \cdot p^y$  anpassen.

Ist die Form  $s = x \cdot p^y$  der Gleichung gegeben, lässt der Zahlenwert der Konstanten  $x$  und  $y$  sich einfach nach GAUSS' Methode der kleinsten Quadraten aus den 50 Versuchsergebnissen bestimmen.  $x$  und  $y$  sollen dann solche Werte haben, dass die Summe der Quadrate der Differenzen, welche zwischen den beobachteten Größen von  $s$  und den aus der Gleichung zu berechnenden bestehen, ein Minimum wird. Dies kann in folgender Art gemacht werden.

Aus der Gleichung  $s = x \cdot p^y$  ist es berechtigt die Gleichung,  $\log s = \log x + y \cdot \log p$  abzuleiten, weil, wie oben ausgeführt,  $s$  und  $p$  mit ungefähr demselben mittleren Fehler gemessen sind. Es sollen denn  $\log x$  und  $y$  so bestimmt werden, dass  $(\log s_1 \div \log x \div y \cdot \log p_1)^2 + (\log s_2 \div \log x \div y \cdot \log p_2)^2 + \dots + (\log s_{50} \div \log x \div y \cdot \log p_{50})^2 = \Sigma (\log s \div \log x \div y \cdot \log p)^2$  ein Minimum wird. Differentiation nach  $\log x$  ergibt:

$\Sigma (\log s \div \log x \div y \cdot \log p) = 0$ , nach  $y$ :  $\Sigma \log p (\log s \div \log x \div y \cdot \log p) = 0$ . Aus diesen Gleichungen:

$$\log x = \frac{\Sigma \log p \cdot \Sigma (\log p \cdot \log s) \div \Sigma \log s \cdot \Sigma (\log p)^2}{(\Sigma \log p)^2 \div 50 \cdot \Sigma (\log p)^2}$$

$$y = \frac{\Sigma \log p \cdot \Sigma \log s \div 50 \cdot \Sigma (\log p \cdot \log s)}{(\Sigma \log p)^2 \div 50 \cdot \Sigma (\log p)^2}$$

Die 50 Werte von  $p$  und von  $s$  sind in der Haupttabelle aufgeführt. Bei den Berechnungen ist  $\frac{1}{100}$  Sekunde als Einheit genommen. Als Resultat der zwar ziemlich mühsamen Ausrechnung findet sich

$$\log x = \frac{93,41129 \cdot 143,7335 \div 76,84152 \cdot 175,0086}{93,41129^2 \div 50 \cdot 175,0086} = 0,87211$$

$$x = 7,4192$$

$$y = \frac{93,41129 \cdot 76,84152 \div 50 \cdot 143,7335}{93,41129^2 + 50 \cdot 175,0086} = 0,3558$$

Die Beziehung zwischen  $s$  und  $p$  ist demnach  $s = 7,4192 \cdot (p)^{0,3558}$ , wenn  $s$  und  $p$  in  $\frac{1}{100}$  Sekunden angegeben werden. Man sieht so gleich, dass der Wert  $(p)^{0,3558}$  ohne merkbaren Fehler mit  $\sqrt[3]{p}$  vertauscht werden kann, wenn gleichzeitig der Wert von  $x$  ( $7,4192$ ) entsprechend geändert wird. Folglich:  $x \cdot \sqrt[3]{p} = 7,4192 \cdot (p)^{0,3558}$  d. h.  $x = 7,4192 \cdot (p)^{0,225}$  und bei mittlerer Pulsfrequenz  $p = 0,50$  (in  $\frac{1}{100}$  Sekund = 80) demnach  $x = 8,22$ .

*Die zu findende Beziehung ist dann:*

$$s = 8,22 \sqrt[3]{p}$$

wo  $s$  die Ventrikelelektrokardiogrammdauer,  $p$  die Pulsperiodendauer, beide in  $\frac{1}{100}$ -Sekunden, bedeuten. Dass heisst: in erster Annäherung ist bei normalen ruhenden Menschen die

*Systolendauer im Elektrokardiogramm gemessen dem Kubikwurzel der Pulsperiodendauer proportional.*

In der Haupttabelle sind Werte von  $s$  für jeden beobachteten Wert von der Pulsperiode nach dieser Gleichung berechnet und in der vorletzten Spalte aufgeführt. In der letzten Spalte finden sich die Fehler zwischen beobachteten und berechneten Werten von  $s$ . Aus den 50 Fehlerwerten lässt sich der mittlere Fehler nach GAUSS berechnen. Die Summe der 50 Fehlerquadrate ist 108,89  $\frac{1}{100}$ -Sekunden; der *mittlere Fehler* wird dann  $\sqrt{\frac{108,89}{50 \div 2}} = 1,5063$  oder  $0,015$  Sekunde auf der Einzelbestimmung. Wenn die beobachteten Werte von den berechneten mit einem mittleren Fehler von 0,015 Sekunden abweichen, heisst das bekanntlich, dass *erst Abweichungen von mehr als dreimal der mittleren Fehler, d. h. von 0,045 Sekunden mit grosser Wahrscheinlichkeit ausserhalb dem Normalen liegen müssen*. Unter den 50 normalen Personen war die grösste Abweichung der beobachteten Systolendauer von der berechneten 0,035 Sekunde (bei No. 10), folglich bedeutend weniger als die berechnete Grenze des normalen 0,045 Sekunde.

Es ist noch zu untersuchen, wie die Abweichungen der beobachteten von den berechneten Werten der Elektrokardiogrammdauer sich unter den verschiedenen Versuchspersonen verteilen, ob z. B. alle positiven Abweichungen bei einer besonderen Gruppe vorkommen, oder ob in anderer Weise »Gang« in den Abweichungen herrscht.

Die Hauptfrage ist, ob die Gleichung  $s = 8,22 \sqrt[3]{p}$  bei allen Pulsfrequenzen dieselbe Übereinstimmung mit den beobachteten Werten von  $s$  darbietet, oder ob bei einzelnen Gruppen von Frequenzen (hohen, mittleren, niedrigen) besonders grosse Abweichungen, oder vielleicht überwiegend Abweichungen nach der einen Seite (die meisten  $s$  zu lange = [+Fehler] oder zu kurz = [-Fehler] dauernd) gefunden werden. Um dies zu untersuchen ist die folgende Tabelle berechnet, in der Weise, dass die 50 Personen in 5 gleich grosse Gruppen geteilt werden; die erste Gruppe enthält die 10 langsamsten Pulsfrequenzen, die zweite die zehn nächstlangsamsten u. s. w. Für jede Gruppe ist die Zahl der beobachteten Systolen aufgeführt, welche länger sind als die berechneten (+-Fehler) und die Zahl derer, die kürzer sind (-Fehler). Innerhalb jeder Gruppe

ist die Summe sämtlicher + -Fehler und sämtlicher  $\div$  -Fehler (nicht Fehler-quadrate) aufgeführt.

	Frequenz	+ -Fehler		$\div$ -Fehler	
		Zahl	Summe	Zahl	Summe
Gruppe 1	51 — 67	5	+ 84	5	$\div$ 87
„ 2	67 — 75	6	+ 52	4	: 56
„ 3	76 — 88	8	+ 48	2	: 27
„ 4	88,5— 96	5	+ 62	5	: 24
„ 5	100 —135	3	+ 35	7	: 86
Totalsumme		27	+ 281	23	$\div$ 280

Die Verteilung der Fehler unter den verschiedenen Frequenzen ist so gleichmässig, wie man nur wünschen kann. Nur ein geringes Übergewicht der + -Fehler bei mittleren und der  $\div$  -Fehler bei hohen Frequenzen tritt hervor. Es ist mindestens sehr zweifelhaft, ob dies sich durch Anwendung einer komplizierten Gleichung ändern lässt.

In der folgenden Tabelle ist die Verteilung der Fehler unter Personen verschiedener Altersklassen aufgeführt worden.

Personen		+ -Fehler		$\div$ -Fehler	
Zahl	Alter	Zahl	Summe	Zahl	Summe
9	unter 20 Jahren	4	+ 39	5	$\div$ 72
35	20—40 „	20	+ 213	15	$\div$ 166
6	über 40 „	3	+ 29	3	: 42
Totalsumme 50		27	+ 281	23	$\div$ 260

Auch diese Einteilung ergibt sehr gleichmässige Verteilung der Fehler. Aus Tabellen nach dem Körpergewicht oder der Höhe der Versuchspersonen geordnet ergibt sich dasselbe.

Es ist dann berechtigt, aus allem oben dargelegten zu folgern, dass die Gleichung  $s = 8,22 \sqrt[3]{p}$  in ausreichender Weise und mit einem mittleren Fehler von 0,015 Sekunde die Beziehung zwischen Ventrikelelektrokardiogrammdauer und Pulsperiode (demnach auch Pulsfrequenz) bei den untersuchten 50 normalen, ruhenden Personen darstellt. Die Gleichung scheint demnach gültig zu sein bei Personen jeden Alters (2 bis 87 Jahren) und jeder normalen Pulsfrequenz (51 bis 135 p. Min.). Noch langsamere und noch schnellere Pulsfrequenzen bei ruhenden können konstatiert werden aber fast nur unter patho-

logischen Verhältnissen. Hierüber wird in einem folgenden Aufsatz berichtet.

Statt der Gleichung kann man natürlich auch die Kurve der Gleichung, welche auf Abild. I aufgezogen ist, benutzen. Immer muss man daran erinnern, *dass erst Abweichungen der Ventrikelelektrokardiogrammdauer von mehr als dreimal der mittleren Fehler, d. h. von mehr als 0,045 Sekunde, bei ruhenden Menschen mit grosser Gewissheit als pathologisch bezeichnet werden können.*

Sehr interessant ist es, dass A. H. GARROD<sup>5</sup> in 1871 und E. THURSTON<sup>21</sup> in 1876 die Beziehung der Systolendauer, auf der mechanischen Radialiskurve gemessen, zur Pulsfrequenz durch eine vollständig identische Gleichung (nur in mehr verwickelter Weise aufgestellt) darzustellen versucht. GARROD meinte, dass die Systolendauer auf der Radialiskurve gemessen dem Kubikwurzel, auf der Herzspitzenstosskurve gemessen aber der Quadratenwurzel der Pulsperiode proportional sei. Er hatte aber nur 15 Personen untersucht und sein kleines Zahlenmaterial war nicht mathematisch bearbeitet.

Ich habe die Gleichung in empirischer Weise gefunden, und sie ist eigentlich nur ein kurzer Ausdruck der 50 Beobachtungen. Dies vermindert nicht ihren Wert, als Leitfaden beim Aussuchen pathologischer Abweichungen dienen zu können. Ob der Gleichung auch eine physiologische Bedeutung inneohnt, wage ich noch nicht zu behaupten. Das muss erst experimentell untersucht werden. Unmöglich ist es zwar nicht.

Welchen Einfluss die Herznerven, die Arbeitsbedingungen des Herzens u. s. w. unabhängig von der Frequenz auf die Ventrikelelektrokardiogrammdauer haben, wird zum Teil in den folgenden Aufsätzen erörtert.

### Zusammenfassung.

1. Mit den angewandten elektrographischen Apparaten war es möglich nach festgesetzten Ausmessungsregeln die durchschnittliche Dauer des Herzventrikelelektrokardiogramms mit einem mittleren (GAUSSchen) Fehler von 0,005 Sekunde zu bestimmen, und die durchschnittliche Dauer der Pulsperiode (Reciproker Wert der Pulsfrequenz) mit einem mittleren Fehler von höchstens 0,019 Sekunde.



2. Die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms ist in den verschiedenen Ableitungen etwas verschieden. Es wurde immer (in diesem und den folgenden Aufsätzen) die Dauer in der zweiten Ableitung (rechte Hand — linker Fuss) ausgemessen.

3. Die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms wurde bei 50 vollständig normalen Menschen verschiedenen Geschlechts und Alters in der Ruhe ausgemessen.

4. Aus den Ausmessungsergebnissen liess sich nach üblichen, mathematischen Vorgängen eine Beziehung zwischen der Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms ( $s$ ) und der Dauer der Pulsperiode ( $p$ ) konstatieren welche in der Normalgleichung:

$$s = 8,22 \sqrt[3]{p}$$

ausgedrückt ist. ( $s$  und  $p$  in  $\frac{1}{100}$ -Sekunden angegeben.)

5. Die beobachteten Werte von  $s$ , stimmten mit den aus der Normalgleichung berechneten mit einem mittleren (GAUSschen) Fehler von 0,015 Sekunde auf der Einzelbestimmung überein.

6. Die Abweichungen der beobachteten von den berechneten Werten von  $s$  sind sehr gleichmässig unter den beobachteten Werten verteilt, und kein Einfluss weder von Pulsfrequenz, noch von Alter oder Grösse der untersuchten Personen ist zu sehen.

7. Erst Abweichungen der beobachteten Systolendauer von der aus der Normalgleichung berechneten, welche mehr als dreimal des mittleren Fehlers, d. h. mehr als 0,045 Sekunde, betragen, können als pathologisch betrachtet werden.

## Literatur.

1. J. E. EDGREN. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 1, S. 107, 1889.
2. W. EINTHOVEN und K. DE LINT. Pflügers Arch. Bd. 80, S. 153, 1900.
3. W. EINTHOVEN. Arch. internat. de physiologie. Bd. 4, S. 147, 1906—7.
4. — — Pflügers Arch. Bd. 122, S. 559, 1908.
5. A. H. GARROD. Proceed. of the Royal Soc. of London. Bd. 18, S. 351, 1870, und Bd. 19, S. 318, 1871, und Bd. 23, S. 140, 1875, und The journ. of anatomy and physiology. Bd. 5, S. 17 u. 263, 1871.
6. S. GARTEN. Tigerstedt's Handb. d. physiol. Methodik. Bd. 1, S. 117, 1910.
7. — — Zeitschr. f. Biologie. Bd. 66, s. 23, 1912.
8. AD. F. HECHT. Ergebn. d. inn. Medizin. Bd. 11, s. 324, 1913.
9. H. E. HERING. Pflügers Arch. Bd. 151, s. 111, 1913.
10. AUG. HOFFMANN. Pflügers Arch. Bd. 133, s. 566, 1910.
11. — — Die Elektrographie. Wiesbaden 1914.
12. R. H. KAHN. Pflügers Arch. Bd. 129, S. 291, 1909 und Ergebn. d. Physiologie. Bd. 14, S. 1, 1914.
13. FR. KRAUS und G. NICOLAI. Das Elektrokardiogramm. Leipzig 1910.
14. L. LANDOIS. Graphische Untersuchungen über den Herzschlag. Berlin 1876.
15. L. LIPSCHÜTZ. Das Verhalten des Herzens bei sportlichen Maximalleistungen. Inaug. Diss. Berlin, 1912.
16. F. S. LOCKE und O. ROSENHEIM. The journ. of physiol. Bd. 36, S. 213, 1907.
17. G. RALPH MINES. The journ. of physiol. Bd. 46, S. 188, 1913.
18. S. S. STERIOPULO. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 7, S. 467, 1909.
19. FRITZ STOCKMANN. Ü. d. zeitliche Verhältnis d. Dauer d. Systole z. Dauer d. Diastole. — Inaug.-Diss. Königsberg 1889.
20. H. STRAUB. Münchener med. Wochenschr. 1916, No. 39, S. 1384.
21. EDG. THURSTON. The journ. of anatomy a. physiology. Bd. 10, S. 494, 1876.
22. CARL TIGERSTEDT. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 28, 1912, Bd. 29, 1913 und Bd. 31, 1914.
23. AUG. D. WALLER. The journ. of physiology. Bd. 8, S. 229, 1887.
24. J. K. A. WERTHEIM-SALOMONSEN. Pflügers Arch. Bd. 158, S. 107, 1914.
25. C. J. WIGGERS. The archives of int. medicine. Bd. 20, S. 93, 1917.



## ISRAEL ROSENTHAL

23 Sept. 1851—31 March 1920.

EMIL ISRAEL ROSENTHAL, who after a long and painful sickness, died in the spring of 1920, deserves to be commemorated in this journal. He was for many years representative for Denmark in the editorial staff of *Nordiskt Medicinskt Arkiv*, and he took an unusually keen and active interest in Inter-Scandinavian scientific cooperation.

He was present as a member at every Scandinavian medical congress, and attended all the meetings.

He made valuable personal contributions to scientific work, and he won general esteem by the critical acumen and sober common sense which he displayed at the debates.

His scientific production was chiefly directed to researches in lung and heart diseases, but he also made extensive contributions to pediatrics, a subject in which he had from his youth up been keenly interested.

ISRAEL ROSENTHAL was a very prominent teacher of students. He has erected himself a fine memorial by his contribution to the Scandinavian handbook of internal medicine, »Laerebog i intern Medicin», the section on lung disease.

In addition to his hospital work, the multifarious duties entailed by various position of trust, his scientific and literary labours, he somehow found time to attend to a large practice.

His death is a great loss, and he will be sadly missed at his hospital, as well as by his numerous private patients, his colleagues and his pupils.

*H. I. Bing.*

---

## Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken.

Von

L. S. FRIDERICIA.

### II.

**Änderungen in der Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen während Pulsbeschleunigung, durch verschiedene Einflüsse hervorgerufen (Atropin, Adrenalin, Amylnitrit, Muskularbeit, Fieber).**

In dem vorstehenden Aufsatz wurde eine einfache Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Systolendauer der Herzventrikeln bei normalen ruhenden Menschen, welche verschiedene Pulsfrequenzen aufwiesen, gefunden; und zwar, dass die Systolendauer  $S$  sich aus der Gleichung  $S = 8,22 \cdot \sqrt[3]{p}$  berechnen lässt, wo  $p$  die Pulsperiodendauer angibt. Der mittlere Fehler bei der Berechnung beträgt 0,015 Sekunde. Bevor die Systolendauer bei Patienten mit Herzkrankheiten untersucht wurde, wäre es erst zu erproben, wie sich die Systolendauer bei Normalen, die nicht ruhten, sondern deren Pulsfrequenz durch äussere Einflüsse geändert wurde, verhielt.

In den folgenden Versuchen wurde Tachycardie bei denselben normalen Personen in verschiedener Weise hervorgerufen, und es zeigte sich in der Tat, dass sich die Dauer des Herzventrikelelektrokardiogrammes bei derselben Person etwas anders ändert, wenn die Pulsfrequenz z. B. durch Muskularbeit als wenn die Frequenz z. B. durch verschiedene toxische Stoffe beschleunigt wird.

In den ersten drei Versuchsreihen wurde Tachycardie durch toxische Stoffe und zwar durch Atropin, Adrenalin und Amyl-



nitrit hervorgerufen. Diese drei Stoffe wurden erwählt, weil sie Tachycardie in sehr verschiedener Weise hervorbringen, die beiden ersten durch Einwirkung auf die Herznerven, der letzte hauptsächlich durch Einwirkung auf die peripheren Gefässe. In der vierten Versuchsreihe wurde die Tachycardie nach Muskulararbeit untersucht. An diese Versuchsreihen schliesst sich eine kleine fünfte Reihe von Elektrokardiogrammaufnahmen bei febrilen Patienten (Frauen) während und nach Fieber. Die ersten vier Versuchsreihen wurden alle an jungen gesunden Männern (Alter zwischen 20 und 32 Jahren) ausgeführt.

Die Versuchstechnik war dieselbe wie bei den Versuchen in vorstehendem Aufsatz, und es wurde derselbe elektrokardiographische Apparat benutzt. Die Ausmessungen auf den Kurven wurden mit den Vorsichtsmassnahmen ausgeführt, welche daselbst erwähnt worden sind. Alle Ausmessungen sind wie im vorstehenden Aufsatz in zweiter Ableitung (rechte Hand-linker Fuss) gemacht.

Sämtliche Versuchsergebnisse sind in die Tabellen eingetragen. Es findet sich 1) Bezeichnung der Versuchsperson, 2) Zeitpunkt der Kurvenaufnahme, 3) Pulsfrequenz, 4) Pulsperiodendauer, 5) Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms. Ausserdem 6) die Dauer des Ventrikelelektrokardiogramms bei der gegebenen Pulsfrequenz nach der im vorigen Aufsatz gefundenen Normalformel  $S = 8,22 \sqrt[3]{p}$  (in welcher  $S$  die Ventrikelelektrokardiogrammdauer,  $p$  die Pulsperiode bezeichnet) berechnet, und endlich 7) die Differenz zwischen beobachteter und berechneter Systolendauer.

### I. Versuche über Atropineinspritzungen.

Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt:

Die Versuchsperson ruhte 15 Minuten in einem Lehnstuhle, dann wurde ihr normales Elektrokardiogramm aufgenommen. Hiernach wurde 1,5 Milligramm Atropinsulfat ( $0,75 \text{ cm}^3$  einer 2 p. mille Lösung) subkutan am linken Arme eingespritzt.

Die Wirkung auf die Pulsfrequenz trat erst nach 15—25 Minuten ein. Wenn die Wirkung am höchsten war, wurden ein oder zwei Elektrokardiogramme aufgenommen. Die Ergebnisse der vier ausgeführten Versuche (an vier verschiedenen Personen) sind in der Tabelle I wiedergegeben und in Abbildung 1 graphisch dargestellt. In der Abbildung geben

Tabelle I. Versuche über Atropineinspritzungen.

		Puls- frequenz	Puls- periode	Ventrikelelektro- kardiogramm- dauer		Differenz
		pr. Min.	Sek.	beob- achtet Sek.	berech- net Sek.	
Ch. Versuch am 17—6	Vor dem Atropin . . . . (15 Min. geruht)	76,5	0,785	0,349	0,352	$\div 0,003$
	Um 2'' Uhr 1,5 mg. Sulf. atropic.					
	Um 2 <sup>36</sup> Uhr Aufnahme .	87	0,692	0,328	0,337	$\div 0,009$
	» 2 <sup>47</sup> » » .	98,5	0,610	0,315	0,324	$\div 0,009$
Aa. Versuch am 31—8	Vor dem Atropin . . . .	75	0,800	0,345	0,354	$\div 0,009$
	Um 1 <sup>56</sup> Uhr 1,5 mg. Sulf. atropic.					
	Um 2 <sup>33</sup> Uhr Aufnahme .	107	0,563	0,287	0,315	$\div 0,028$
	» 4 <sup>13</sup> » » .	79	0,759	0,354	0,347	+ 0,007
Ni. Versuch am 18—9	Vor dem Atropia . . . .	60	0,995	0,370	0,380	$\div 0,010$
	Um 2 <sup>39</sup> Uhr 1,5 mg. Sulf. atropic.					
	Um 2 <sup>54</sup> Uhr Aufnahme .	71,5	0,840	0,362	0,360	+ 0,002
	» 3 <sup>10</sup> » » .	66,5	0,904	0,350	0,368	$\div 0,018$
Sch. Versuch im Oktobr.	Vor dem Atropin . . . .	75	0,800	0,363	0,354	+ 0,009
	1,5 mg. Sulf. atropic					
	Nach dem Atropin . . . 1' Aufnahme	78	0,773	0,360	0,350	+ 0,010
	Nach dem Atropin . . . 2' Aufnahme	88	0,670	0,335	0,334	+ 0,001

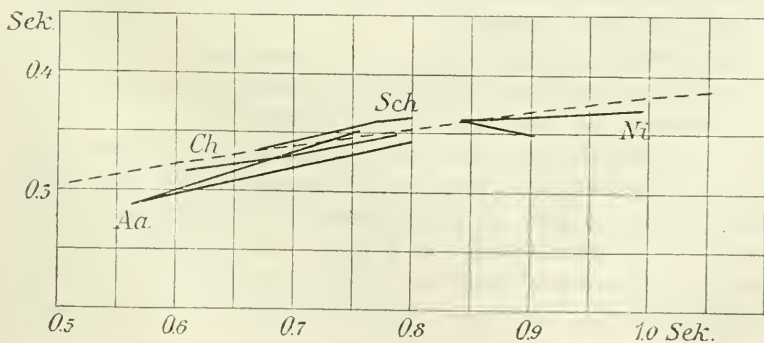


Fig. 1.

die Abscisse die Dauer der Pulsperioden, die Ordinaten die Dauer der Ventrikelelektrokardiogramme in Sekunden an. Weil die kürzesten Pulsperioden (den schnellsten Pulsfrequenzen entsprechend) links liegen, müssen die Kurven von rechts nach links gelesen werden. Auf der Abbildung ist ferner die Normalkurve der Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Systolendauer ( $S = 8,22 \sqrt[3]{p}$ ) punktiert angegeben.

Alle vier Versuche zeigen dasselbe Ergebnis: *wenn die Pulsfrequenz nach Atropin schneller wird, verkürzt sich die Systole ganz wie die Normalkurve es angibt.*

## II. Versuche über Adrenalineinspritzungen.

Etwas anders war das Ergebnis der Adrenalinversuche, welche an denselben Versuchspersonen und in derselben Weise wie die Atropinversuche angestellt wurden. Es wurde 0,7 bis 0,8 Milligramm Adrenalin (0,7—0,8 cm<sup>3</sup> per 1 p. mille Lösung von »Parke, Davis u. Co») subkutan eingespritzt. Die Tachycardie trat sehr schnell (nach 3—9 Minuten) ein und dauerte nur kurze Zeit (5—10 Sekunden). Meistens gaben die Versuchspersonen erst an, Herzklopfen zu fühlen, wenn die Tachycardie schon geschwunden war.

Die kurze Dauer der Tachycardie macht es mit dem von mir benutzten photographischen Registrierapparat mit fallender Platte sehr schwierig, immer die elektrokardiographische Ausnahme im rechten Augenblick, d. h. auf dem Höhepunkt der Tachycardie, zu bekommen. Die Ergebnisse der vier Versuche sind in Tabelle II und auf Abbildung 2 wiedergegeben. Auch die Normalkurve findet sich wie bei den vorigen und den folgenden Versuchen punktiert angegeben.

Die Abbildung zeigt, *dass die Systolendauer bei eingetretener Adrenalintachycardie nur wenig abgenommen hat, jedenfalls weniger als die Normalkurve angibt.*

Die Abweichungen von den Werten der Normalkurve sind klein, höchstens doppelt so gross wie der im vorigen Aufsatz gefundene mittlere Fehler der Normalkurve. In Anbetracht der Übereinstimmung im Verlauf der Kurven von allen vier Versuchen deuten trotzdem die Versuche auf einen Unterschied in der Wirkung der Atropin- und der Adrenalintachycardie auf die Systolendauer.

Tabelle II. Versuche über Adrenalineinspritzungen.

		Puls- frequenz	Puls- periode Sek.	Ventrikelelektro- kardiogrammdauer		Differenz Sek.
				beob- achtet Sek.	berech- net Sek.	
Sch. Versuch am 28—4	Vor dem Adrenalin . . .	68	0,887	0,367	0,366	+ 0,001
	Um 4 <sup>43</sup> Uhr 0,7 mg. Adrenalin					
	Um 4 <sup>46</sup> Uhr Aufnahme .	99,5	0,603	0,355	0,322	+ 0,033
Ch. Versuch am 18—5	Vor dem Adrenalin . . .	74	0,812	0,352	0,356	÷ 0,004
	Um 3 <sup>03</sup> Uhr 0,75 mg. Adrenalin					
	Um 3 <sup>07</sup> Uhr Aufnahme .	84	0,714	0,345	0,341	+ 0,004
	„ 3 <sup>20</sup> „ „ .	72,5	0,828	0,366	0,358	+ 0,008
Ni. Versuch am 8—9	Vor dem Adrenalin . . .	70	0,858	0,344	0,362	÷ 0,018
	Um 6 <sup>57</sup> Uhr 0,8 mg. Adrenalin					
	Um 7 <sup>00</sup> Uhr Aufnahme .	100	0,601	0,333	0,321	+ 0,012
Aa. Versuch am 19—8	Vor dem Adrenalin . . .	77	0,779	0,336	0,350	÷ 0,014
	Um 3 <sup>00</sup> Uhr 0,8 mg. Adrenalin					
	Um 3 <sup>02</sup> Uhr Aufnahme .	78	0,769	0,348	0,349	÷ 0,001
	„ 3 <sup>09</sup> „ „ .	89	0,670	0,330	0,334	÷ 0,004

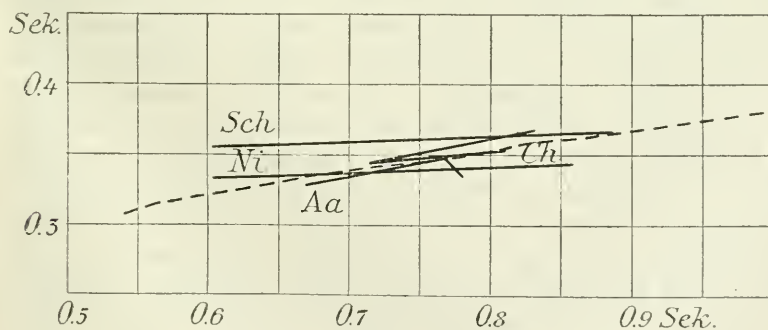


Fig. 2.

Dieser Unterschied stimmt sehr gut mit Ergebnissen aus physiologischen Versuchen überein, wenn man annehmen darf, dass die Atropintachycardie hauptsächlich durch Vaguslähmung, die Adrenalintachycardie durch Acceleransreizung hervorgerufen wird.

Was erstens die Adrenalinwirkung betrifft, so sieht man sehr deutlich in den Versuchen von DOROTHY DALE und G. R. MINES<sup>3)</sup> an Froschherzen, dass Sympaticusreizung eine Verlängerung der Ventrikelelektrokardiogrammdauer ohne gleichzeitige Frequenzänderung hervorruft. Dasselbe sieht man in einzelnen der Hunderversuche von J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG<sup>15)</sup> (z. B. in Fig. 9 Seite 525 der zit. Abhandl.). Diesem entspricht, dass die Systolendauer bei Tachycardie nach Adrenalin nicht so viel wie normalerweise verkürzt wird.

Die Atropintachycardie entsteht durch Vaguslähmung. Es ist sehr oft in Versuchen an Froschherzen gefunden, dass Vagusreizung die Systolendauer verkürzt, sowohl bei mechanischer (F. B. HOFFMANN<sup>11)</sup> u. a.) als bei elektrographischer Registrierung (A. SAMOJLOFF<sup>16)</sup>, DOROTHY DALE u. G. R. MINES<sup>3)</sup> u. a.). Dies tritt doch nur bei Froschherzen und nicht bei Säugetierherzen ein (W. EINTHOVEN<sup>6)</sup>, A. SAMOJLOFF<sup>16)</sup> u. a.); hier kommt nur eine Verlängerung der Systolendauer der langsameren Pulsfrequenz nach Vagusreizung entsprechend vor.

Die Erklärung dieses Unterschiedes im Verhalten des Herzens beim Frosch und bei Säugetieren geht aus den Untersuchungen von W. CULLIS und E. M. TRIBE<sup>2)</sup> und von CONSTANCE LEETHAM<sup>12)</sup> hervor. Es wurde durch diese Untersuchungen gezeigt, dass Vagus beim Frosch direkte Äste sowohl an die Vorhöfe als an die Herzventrikel sendet, dass bei den Säugetieren aber nur die Vorhöfe direkt von Vagus innerviert werden. Bei Säugetieren wirkt folglich Vagusreizung nur durch die Herabsetzung der Pulsfrequenz, und die direkte Vaguswirkung auf die Ventrikel fehlt. Folglich muss sich auch bei Vaguslähmung durch Atropin in Versuchen an Menschen die Systolendauer nach der Normalkurve ändern, wie es tatsächlich in meinen Versuchen der Fall gewesen ist. Aus denselben obengenannten Untersuchungen geht aber auch hervor, dass Sympaticus sowohl bei Fröschen als bei Säugetieren direkte Nervenäste an die Herzventrikel sendet. Bei Adrenalineinspritzungen bei Menschen muss folglich die Systolenverlängerung durch Acceleransreizung wie in Froschversuchen hervortreten, was sich in meinen



Adrenalinversuchen dadurch zeigte, dass sich die Systolendauer nicht so viel verkürzte, wie die Normalkurve es angab.

Freilich ist man fast versucht zu sagen, dass sich die theoretische Erklärung den Ergebnissen zu gut anpasst. Zugeben muss man wenigstens, dass es sehr fraglich ist, ob Atropin, und namentlich ob Adrenalin ausschliesslich durch Vermittlung der Herznerven auf die Systolendauer wirken. Direkte Wirkung auf das Herz selbst und indirekte durch Änderung der Kreislaufverhältnisse macht sich sicherlich auch geltend. Dass eine indirekte Wirkung von den Kreislaufverhältnissen und den Gefässen aus auch Einfluss auf die Systolendauer haben kann, geht aus der folgenden Versuchsreihe über Amylnitriteinatmen hervor.

### III. Versuche mit Amylnitriteinatmung.

Bei diesen Versuchen wurde das Elektrokardiogramm der Versuchspersonen vor und nach Einatmung von drei Tropfen Amylnitrit auf einem kleinen Stück Baumwolle aufgenommen; die letzte Aufnahme dem Augenblick so nahe wie möglich, wo die Tachycardie am grössten ist.

Von den fünf Versuchspersonen waren die drei dieselben wie in den Atropin- und Adrenalinversuchen. Die Ergebnisse, welche in Tabelle III und auf Abbildung 3 (die punktierte Kurve ist die Normalkurve) wiedergegeben sind, zeigen grosse Abweichungen unter einander. Dies rührt wahrscheinlich nicht von verschiedenartiger Wirkung des Amylnitrits bei den verschiedenen Personen her, sondern erklärt sich teils durch die angewendete sehr ungenaue Dosierung, teils durch die Unmöglichkeit, bei der schnell einsetzenden und schnell vorübergehenden Wirkung des Amylnitrits auf die Pulsfrequenz, immer die Aufnahmen auf dem Höhepunkte der Tachycardie aufzunehmen. Immerhin zeigen sämtliche Versuche in einem Punkte Übereinstimmung: bei der eingetretenen bedeutenden Tachycardie *hat sich die Systolendauer bei allen Versuchspersonen viel weniger verkürzt, als die Normalkurve es angibt.* Ja, bei zwei Personen (Ch. und No.) *ist sogar eine paradoxe Wirkung eingetreten, indem die Systole länger geworden ist, trotzdem die Pulsfrequenz bedeutend zugenommen hat.*

Eine solche paradoxe Wirkung habe ich nie bei anderen Eingriffen oder Ereignissen weder bei gesunden noch bei kranken Menschen gesehen.

Tabelle III. Versuche über Amylnitriteinatmung.

		Puls- frequenz	Puls- periode Sek.	Ventrikelelektro- kardiogramm- dauer		Differenz Sek.
				beob- achtet Sek.	berech- net Sek.	
Aa.	Vor dem Amylnitrit . .	96,5	0,622	0,336	0,325	+ 0,011
	Nach „ . .	127	0,474	0,314	0,297	+ 0,017
Ni. Versuch am 9—9	Vor „ . .	84	0,714	0,320	0,341	÷ 0,021
	Nach „ . .	116	0,518	0,313	0,306	+ 0,007
Ch. Versuch am 24—8	Vor „ . .	93,5	0,643	0,320	0,329	÷ 0,009
	Nach „ . .	112	0,538	0,355	0,310	+ 0,045
No.	Vor „ . .	89	0,673	0,322	0,334	÷ 0,012
	Nach „ . .	127	0,472	0,333	0,296	+ 0,037
Iv.	Vor „ . .	71	0,845	0,337	0,361	÷ 0,024
	Nach „ . .	103	0,582	0,303	0,317	÷ 0,014

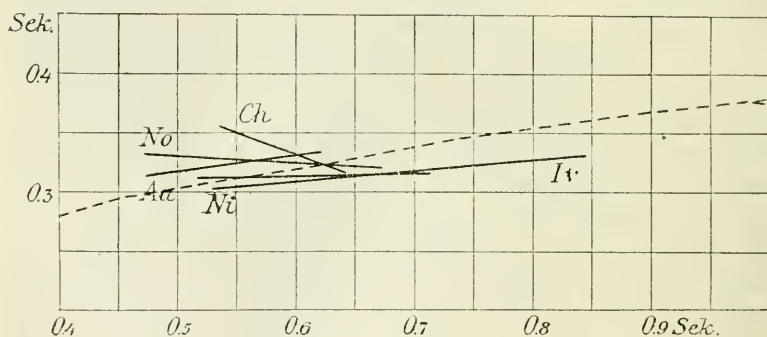


Fig. 3.

Die Abweichung der Systolendauer bei Amylnitrittachycardie von dem nach der Normalkurve berechneten Wert ( $S = 8,22 \cdot \sqrt[3]{p}$ ) kann, wie aus Tabelle III hervorgeht, bis dreimal so viel als der mittlere Fehler (bis 0,045 Sekunde) betragen.

Die Ursache der abnormen Verlängerung der Systolendauer bei Amylnitriteinatmung kann ich nicht angeben. Es kann nicht dieselbe sein wie bei dem entsprechenden Phänomen nach

Adrenalineinspritzungen, denn die Amylnitrittachycardie tritt nicht durch Reizung der Acceleransnerven sondern durch Verminderung des zentralen Vagustonus auf indirektem Wege ein (FILEHNE<sup>7</sup>), auch A. FRÖHLICH und O. LOEWI<sup>8</sup>)).

Eine direkte Einwirkung auf dem Herzmuskel hat das Amylnitrit nicht (JOH. BOCK<sup>1</sup>)). Auch das schnelle Eintreten der Amylnitrittachycardie erklärt die Sache nicht, denn SAMOJLOFF<sup>16</sup>) hat gezeigt, dass die Ventrikelkardiogrammdauer, wenn man die Herzfrequenz durch künstliche Reizungen plötzlich vermehrt, schon bei der zweiten Systole kürzer geworden ist. Vielleicht hat die bessere Durchblutung des Coronarsystems, welche nach Amylnitrit eintritt (SCHLOSS<sup>17</sup>), Bedeutung in dieser Beziehung, trotzdem EINTHOVEN<sup>6</sup>) (Seite 542) vermutet hat, dass gerade umgekehrt eine Verlängerung der Systolendauer bei Verengerung der Coronararterien eintrete.

Die Elektrokardiogramme, welche während der Amylnitritwirkung aufgenommen sind, zeigen alle eine starke Abflächung der T-Zacke (»Finalschwankung«), wie das bekanntlich auch nach mehreren anderen toxischen Stoffen (z. B. Digitalis) gesehen wird.

#### IV. Versuche über Muskularbeit.

Über die Systolendauer nach Muskularbeit gibt es mehrere Angaben bei früheren Untersuchern.

Schon 1868 hat DONDERS<sup>4</sup>) angegeben, dass die Systolendauer nach Muskularbeit beträchtlich abnimmt. Auf Elektrokardiogrammen ist die Systolendauer nach Muskularbeit u. a. von A. D. WALLER<sup>19</sup>) und von G. NICOLAI und MÜLLER<sup>14</sup>) ausgemessen worden, und eine bedeutende Verkürzung wurde gefunden. W. EINTHOVEN und K. DE LINT<sup>5</sup>) fanden nur sehr geringfügige Änderungen der Systolendauer nach Muskularbeit.

Auch L. LIPSCHÜTZ<sup>13</sup>) nahm ähnliche Ausmessungen vor. Er fand aber bei Menschen mit normaler Pulsfrequenz in der Ruhe oft Werte der Systolendauer von 0,18—0,20 Sekunden. So kurzdauernde Systolen sind unter ähnlichen Bedingungen nie wieder weder von den meisten andern Untersuchern noch von mir gefunden worden. LIPSCHÜTZ muss folglich in anderer Weise gemessen haben, sonst sind seine Ergebnisse unverstänlich.

Ein Vergleich der Systolendauer nach Muskelarbeit mit der Dauer unter anderen Verhältnissen konnte von keinem der früheren Untersuchern ausgeführt werden, weil die Beziehung der Systolendauer zur Pulsfrequenz in der Ruhe nicht in ausgiebiger Weise untersucht worden war. Durch die gefundene Normalgleichung und Normalkurve war ein solcher Vergleich in meinen Versuchen möglich.

Bei den Versuchen wurde erst wie gewöhnlich das Elektrokardiogramm in der Ruhe aufgenommen. Dann musste die Versuchsperson eine Treppe hinauf und herab laufen bis starke

**Tabelle IV. Versuche über Muskelarbeit.**

		Puls- frequenz	Puls- periode	Ventrikelelektro- kardiogramm- dauer		Differenz
				beob- achtet	berech- net	
			Sek.	Sek	Sek.	Sek.
Ch. Versuch am 29—4	Vor Treppenlaufen . . .	73	0,823	0,344	0,358	÷ 0,014
	Nach „ . . .	122	0,492	0,260	0,301	— 0,041
Aa. Versuch am 1—5	Vor „ . . .	76,5	0,784	0,353	0,353	± 0
	Nach „ . . .	147	0,407	0,240	0,282	÷ 0,042
Aa. Versuch am 14—10	Vor „ . . .	75	0,800	0,345	0,354	÷ 0,009
	Nach „ Aufn. I	149	0,401	0,246	0,281	÷ 0,035
	„ „ „ II	120	0,501	0,309	0,303	+ 0,006
	„ „ „ III	105	0,570	0,311	0,316	÷ 0,005
	„ „ „ IV	90	0,666	0,330	0,333	÷ 0,003
	„ „ „ V	88	0,684	0,341	0,336	+ 0,005
	„ „ „ VI	86,5	0,694	0,341	0,338	+ 0,003
Ni. Versuch am 5—5	Vor „ . . .	63	0,948	0,355	0,375	÷ 0,020
	Nach „ . . .	135	0,443	0,247	0,290	÷ 0,043
Ch. Versuch am 3—11	Vor „ . . .	79,5	0,753	0,357	0,347	+ 0,010
	Nach „ Aufn. I	130	0,461	0,247	0,294	÷ 0,047
	„ „ „ II	97,5	0,615	0,280	0,324	÷ 0,044
Pa. Versuch am (trainiert)	Vor Laufen . . . . .	76	0,790	0,350	0,352	÷ 0,002
	Nach „ Aufn. I	97	0,620	0,321	0,324	÷ 0,003
	„ „ „ II	85	0,705	0,342	0,339	+ 0,003
	„ „ „ III	82,5	0,728	0,347	0,342	+ 0,005

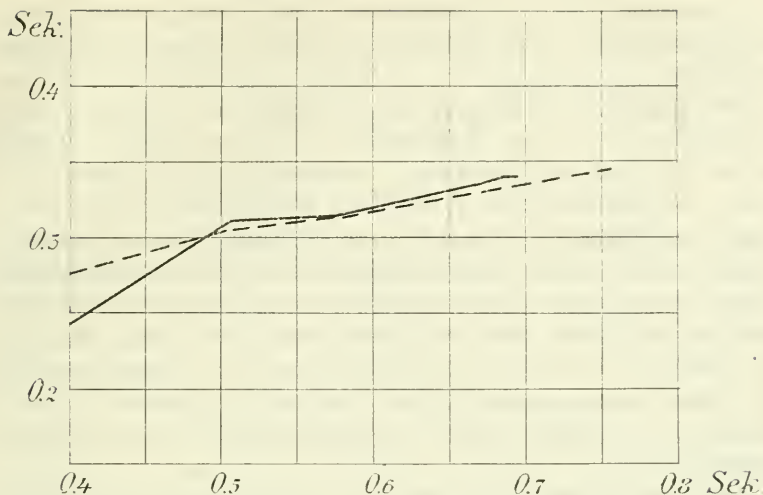


Fig. 4.

Dyspnoe eintrat. So schnell wie möglich wurde wieder das Elektrokardiogramm registriert und in zwei Versuchen wurden weitere Aufnahmen in den folgenden Minuten gemacht, bis der Puls wieder ruhig geworden war.

Es sind 6 Versuche bei 4 Personen ausgeführt worden (drei Personen waren auch in den früheren Versuchsreihen angewandt worden). Die Ergebnisse sind in Tabelle IV angegeben, und der Versuch, bei welchem eine fortlaufende Reihe von Aufnahmen erfolgte, ist in Abbildung 4 graphisch wiedergegeben.

Die 5 Versuche an den Personen Aa, Ch und Ni zeigen dasselbe Ergebnis: *unmittelbar nach dem Treppenlaufen, während der Puls maximal beschleunigt ist, hat sich die Systolendauer viel mehr gekürzt, als die Normalkurve es angibt.* D. h. mit anderen Worten: bei der grossen Pulsfrequenz unmittelbar nach Muskelarbeit war die Systolendauer viel kürzer als bei kleinen Kindern, die in der Ruhe eine ebenso hohe Pulsfrequenz haben (siehe den ersten Aufsatz). Die Abweichungen waren gross, immer mehr als zweimal so gross als der mittlere Fehler der Normalgleichung (in drei Versuche ca. dreimal). In den oben beschriebenen Versuchsreihen über Tachycardie nach toxischen Stoffen, wurde entweder eine Verkürzung der Systolendauer der Normalkurve entsprechend (Atropin) oder eine relative



Verlängerung der Systolendauer (Adrenalin, Amylnitrit), aber niemals wie nach Muskellarbeit eine relative Verkürzung gefunden.

Die relative Verkürzung der Systolendauer findet sich nur unmittelbar nach der Muskellarbeit. Wie aus dem Versuch an Aa, welcher in Abbildung 4 wiedergegeben ist, ersichtlich, erhält die Systolendauer schon nach weniger als zwei Minuten, wenn die Pulsfrequenz von 149 bis auf 120 abgenommen hat, eine Dauer, welche genau der Normalkurve entspricht, und wenn die Pulsfrequenz nach und nach abnimmt, verkürzt sich die Systole in der Weise, dass ihre Dauer stets die ist, die sich aus der Frequenz durch die Normalgleichung (und -kurve) berechnen lässt. Nur in dem ersten Augenblick (Bruchteile einer Minute nach Aufhören des Treppenlaufens) besteht die Abweichung.

Der Versuch mit der Person Pa, verlief von den übrigen 5 Versuchen abweichend. Bei Pa wird der Puls durch die Muskelanstrengung nur wenig beschleunigt, und seine Systolendauer entspricht sowohl unmittelbar nach dem Laufe wie später ganz der Normalkurve. Die Person Pa war aber in Gegensatz zu den übrigen Versuchspersonen ein professioneller Distanceläufer in Training. Das Ergebnis scheint dahin zu deuten, dass *dieselbe Muskellarbeit, welche bei ungeübten eine in Bezug auf die Pulsfrequenzvermehrung abnorme Verkürzung der Systolendauer bewirkt, bei geübten hingegen eine solche Verkürzung nicht hervorzurufen vermag*. Vielleicht ist es möglich, aus diesem Ergebnis eine Funktionsprobe des Herzens auszuarbeiten.

Ob die abnorme Verkürzung der Systolendauer unmittelbar nach Muskellarbeit mit »Ermüdung« des Herzmuskels verwandt ist, ist fraglich. Zwar hat F. B. HOFFMANN<sup>11)</sup> in Ermüdungsreihen an Froschherzen eine Abnahme der Systolendauer gesehen, aber an Säugetierherzen hat z. B. H. STRAUB<sup>18)</sup> das Gegenteil gefunden: eine Verlängerung der Systolendauer bei Schwächung des Herzens. Durchgearbeitet ist die experimentelle Seite der Frage, so viel mir bekannt, nie.

Gar nicht lässt sich die abnorme Verkürzung der Systolendauer nach Muskellarbeit mit der Anschauung von J. ROTHBERGER und H. WINTERBERG<sup>15)</sup> vereinbaren, dass nämlich Muskelarbeit dieselben Veränderungen im Elektrokardiogramm bewirkt wie Acceleranzreizung. Dies ist wohl bewiesen, was die Form-

änderungen der Kurve betrifft, trifft aber offenbar nicht was die Dauer anbelangt zu, denn Acceleranzreizung (und Adrenalin) verursacht wie oben dargelegt eine Verlängerung der Systolendauer, und eben nicht eine Verkürzung wie Muskularbeit.

#### V. Aufnahmen während und nach Fieber.

Nebst der Tachycardie nach toxischen Stoffen und nach Muskularbeit wäre es noch von Interesse zu untersuchen, wie die Systolendauer bei der Tachycardie, die während Erhöhung der Körpertemperatur bei normalen Menschen eintritt, sich verhält.

Weil von einer Erhöhung der Körpertemperatur durch experimentelle Einflüsse abgesehen werden musste, war es notwendig, zur Lösung dieser Frage die Systolendauer während Fieber zu untersuchen, d. h. die Versuchspersonen wurden unter pathologischen Umständen untersucht. Eine febrile Krankheit zu finden, bei welcher volle Sicherheit bestände, dass die Herzaktion nur durch die erhöhte Körpertemperatur und nicht durch toxische Einflüsse geändert sei, wäre nicht möglich.

Die Systolendauer wurde während einer kleinen, gutartigen aber hochfebrilen Epidemie von Angina tonsillaris simplex unter weiblichen Hospitalsbeamten untersucht. Nur junge Mädchen, die von der Angina abgesehen ganz gesund waren, und die niemals an rheumatischem Fieber, Diphterie, Syphilis oder typhoidem Fieber gelitten hatten, wurden untersucht. Die drei untersuchten Personen waren alle zwischen 19 und 23 Jahren und genasen in wenigen Tagen. Das Elektrokardiogramm wurde im Verlaufe des Fiebers und einige Tage nach der Genesung aufgenommen. Die Ergebnisse und weitere Aufschlüsse sind in Tabelle V angegeben und in Abbildung 5 graphisch dargestellt worden.

Wie besonders die Abbildung 5 deutlich zeigt, *verkürzt sich die Systolendauer während der febrilen Tachycardie etwas mehr als die (punktiert aufgezeichnete) Normalkurve angibt. Die Abweichungen waren zwar klein, traten aber bei allen Patienten auf.* Bei Rigmor L., wo die Pulsfrequenz bei der Aufnahme nach der Genesung dieselbe war wie bei der ersten Aufnahme während des Fiebers, zeigte sich auch, dass das Fieber die Systolendauer bei derselben Pulsfrequenz ein wenig verkürzt hatte.

Tabelle V. Aufnahmen während und nach Fieber.

	Temperatur	Pulsfrequenz	Pulsperiode Sek.	Ventrikelelektrokardiogrammdauer		Differenz Sek.
				beobachtet Sek.	berechnet Sek.	
p. m.						
Karen J. 26—11 um 4 Uhr	39,4°	111	0,539	0,297	0,310	÷ 0,013
(Angina) 28—11 > 1 <sup>30</sup> >	38,5°	102	0,587	0,321	0,319	÷ 0,002
29—11 > 2 >	37,8°	94	0,637	0,343	0,328	+ 0,015
4—12 > 2 >	37,2°	76	0,787	0,373	0,352	+ 0,021
Rigmor L. 28—11 > 1 <sup>30</sup> >	38,3°	94	0,639	0,319	0,329	÷ 0,010
(Angina) 29—11 > 2 >	37,6°	80	0,750	0,358	0,346	+ 0,012
4—12 > 2 >	37,3°	95	0,633	0,331	0,327	+ 0,004
Ebba C. 4—12 > 2 >	39,1°	126	0,478	0,256	0,298	÷ 0,042
(Angina) 5—12 > 2 >	37,7°	110	0,546	0,281	0,312	÷ 0,031
6—12 > 2 >	37,3°	102	0,588	0,303	0,320	÷ 0,017

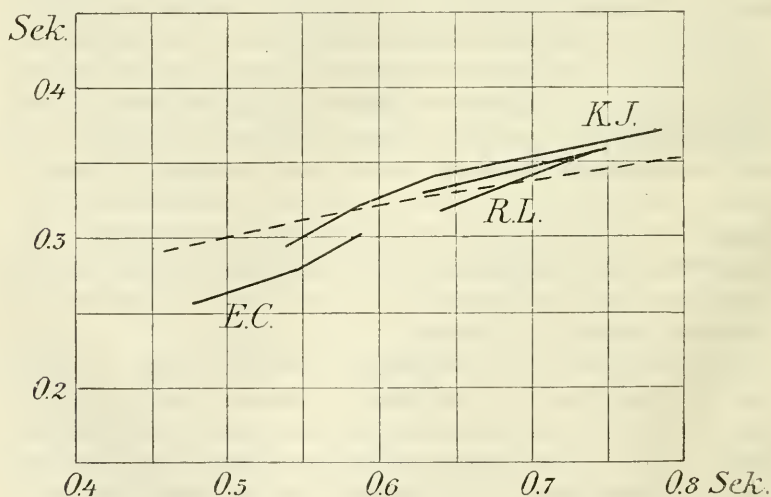


Fig. 5.

Die Abweichung von der Normalkurve betrug bei Ebba C. fast dreimal so viel als der mittlere Fehler.

Experimentelle Erfahrungen welche zeigen, dass Erwärmung des Herzens unabhängig von der Frequenzänderung die Systolendauer verkürzt, aufzufinden, ist mir nicht gelungen. In den bekannten Versuchen GASKELLS<sup>10)</sup>, wo der Herzventrikel des Froschherzens allein erwärmt wurde, was keine Rhythmusänderung nach sich zog, ist die Systolendauer nicht gemessen worden; GASKELL führt nur an, dass die Systolen bei der Erwärmung schwächer wurden.

In diesem Zusammenhange haben auch die schon im vorigen Aufsatz erwähnten Untersuchungen von GARROD<sup>9)</sup> Interesse. Wie angegeben meinte GARROD in Selbstversuchen zu finden, dass die Dauer der Systole auf der Spitzenstosskurve gemessen mit der Quadratwurzel der Pulsperiodendauer proportional abnehme, d. h. er fand eine grössere Abnahme der Systolendauer bei steigender Frequenz als meine Normalgleichung ( $S = 8,22 \sqrt[3]{p}$ ) angibt. In GARRODS Selbstversuchen wurde aber Tachycardie durch Aufenthalt in einem »türkischen Bade« hervorgerufen. Dadurch hat sich wahrscheinlichweise die Körpertemperatur der Versuchsperson erhöht, und eben dadurch ist wie in meinen Fieberversuchen eine stärkere Abnahme der Systolendauer eingetreten als die Pulsänderung meiner Normalgleichung gemäss entspricht. Es besteht somit kein Widerspruch zwischen den Ergebnissen GARRODS und den meinigen. GARROD hat eben nicht die Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Systolendauer bei normalen ruhenden Personen gemessen.

---

In dem ersten Aufsatze wurde in Untersuchungen an 50 normalen Menschen mit verschiedener Pulsfrequenz in der Ruhe gefunden, dass die Beziehung zwischen Ventrikelelektrokardiogrammdauer und Pulsperiode durch die Normalgleichung: Systolendauer =  $8,22 \sqrt[3]{\text{Pulsperiode}}$  mit einem mittleren (GAUSS-chen) Fehler von 0,015 Sekunde ausgedrückt werden konnte, und dass die grösste Abweichung der Systolendauer in den Versuchen von dem aus der Normalgleichung berechneten Werte 0,035 Sekunde oder 2,33-mal so viel als der mittlere Fehler betrug.



In diesem Aufsatz ist gefunden, dass wenn man die Pulsfrequenz normaler Menschen durch verschiedene Einflüsse beschleunigt, die Systolendauer sich nur in einem Falle (nach Atropin) genau, wie es die Normalgleichung angibt, ändert. In den anderen untersuchten Fällen treten deutliche Abweichungen von der Normalgleichung bei der Pulsfrequenzänderung hervor. Sehr bedeutungsvoll ist es immerhin, dass diese Abweichungen in sämtlichen Fällen nur verhältnismässig klein, in einigen Fällen sogar nicht einmal ganz sicher gewesen sind. Nur in einem Versuch beträgt die Abweichung 3-mal so viel als der mittlere Fehler (Ch. nach Amylnitrit: 0,045 Sekund) in einem anderen etwas mehr (Ch. nach Muskelarbeit 0,047 Sekunde).

Es ist sehr wichtig, sich hieran zu erinnern, wenn im nächsten Aufsatze zu dem Verhalten während Herzkrankheiten übergegangen wird, denn bei Herzkrankheiten zeigen sich bisweilen Abweichungen der Systolendauer von der Normalgleichung von weit grösserem Umfang. Und wenn man bei ruhenden Menschen nur Abweichungen von mehr als 3-mal so viel als der mittlere Fehler, d. h. mehr als 0,045 Sekunde, von den Werten der Normalgleichung als krankhafte ansieht, dann hat man nach allem dargestellten eine grosse Sicherheit nicht fehl zu greifen. So grosse Abweichungen müssen immer krankhaft und können nicht »zufällig« sein.

### Zusammenfassung.

1. Wenn bei normalen Menschen Pulsbeschleunigung durch subcutane Einspritzung von Atropin erzielt wird, verkürzt sich die Systolendauer während der Pulsbeschleunigung wie die Normalgleichung  $S = 8,22 \sqrt[3]{p}$  angibt.

2. Wird Pulsbeschleunigung durch Adrenalineinspritzungen erzielt, verkürzt sich die Systolendauer weniger, als die Normalgleichung angibt.

3. Die Ergebnisse unter 1 und 2 stimmen mit unseren Kenntnissen über die Wirkungsweise von Atropin und Adrenalin überein.

4. Wird Pulsbeschleunigung bei Einatmen von Amylnitrit erzielt, verkürzt sich die Systolendauer viel weniger als die Normalgleichung angibt, ja bei zwei Personen trat eine



paradoxe Erscheinung ein, indem die Systolendauer länger wurde, trotzdem die Pulzfrequenz beträchlich grösser geworden war.

5. Unmittelbar nach einer kurzdauernden, anstrengenden Muskelarbeit (Treppenlaufen) während der grössten Beschleunigung der Pulsfrequenz, ist die Systolendauer viel kürzer als die Normalgleichung angibt. Dies trat nicht bei einem geübten Sportsmanne ein. Nach wenigen Sekunden, wenn der Puls sich etwas beruhigt hat, stimmt die Systolendauer mit der Normalgleichung überein.

6. Während febriler Pulsbeschleunigung verkürzt sich die Systolendauer etwas mehr, als die Normalgleichung angibt.

7. Alle Abweichungen der während verschiedener Arten von Pulsbeschleunigung beobachteten Systolendauer von den aus der Normalgleichung berechneten Werten sind weniger als 0,047 Sekunde gewesen. Bei ruhenden Menschen war die grösste Abweichung 0,035 Sekunde.

---

## Literatur.

1. JOH. BOCK. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 41, S. 157, 1858.
  2. W. CULLIS und E. M. TRIEBE. The journal of physiology. Bd. 46, S. 141, 1913.
  3. DOROTHY DALE und G. RALPH MINES. The journal of physiology. Bd. 46, S. 319, 1913.
  4. DONDERS cit. nach R. TIGERSTEDT. Physiologie des Kreislaufes (Leipzig 1893, S. 129).
  5. W. EINTHOVEN und K. DE LINT. Pflügers Archiv. Bd. 80, S. 139, 1900.
  6. W. EINTHOVEN. Pflügers Archiv. Bd. 122, S. 539 ff., 1908.
  7. FILEHNE. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth. 1879.) S. 386.
  8. A. FRÖHLICH und O. LOEWL. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 59, 1908.
  9. A. H. GARROD. The journ. of anatomy and physiology. Bd. 5, S. 17, 1871.
  10. W. H. GASKELL. Philosoph. Transact. London 1882, S. 993.
  11. F. B. HOFFMANN. Pflügers Archiv. Bd. 84, S. 130, 1901.
  12. CONSTANCE LEETHAM. The journ. of physiology. Bd. 46, S. 151, 1913.
  13. L. LIPSCHÜTZ. Inaug.-diss. Berlin 1912.
  14. G. NICOLAI u. MÜLLER cit. nach KRAUS u. NICOLAI. Das Elektrokardiogramm. (Leipzig 1910.) S. 260.
  15. J. ROTHBERGER u. H. WINTERBERG. Pflügers Archiv. Bd. 135, S. 525, 1910.
  16. SAMOJLOFF. Pflügers Archiv. Bd. 135, S. 461, 1910.
  17. SCHLOSS. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 310, 1913.
  18. H. STRAUB. » » » » » » 116, » 409, 1914.
  19. A. D. WALLER. The journ. of physiol. (Proc. physiol. Soc.) Bd. 46, 1916.
-

(From the State Serum Institute, Copenhagen.)

## **A method for direct count of the blood plates in the blood.**

By

**OLUF THOMSEN.**

---

There are only comparatively few and incomplete investigations on hand concerning the number of blood plates found in either physiological or pathological conditions. Our knowledge as to their significance is therefore only deficient. It seems, however, beyond doubt that they play a part in the coagulation processes, and that they become considerably reduced in number in certain, possibly infectious, blood diseases, such as Purpura, Mb. maculosus Werlhofii etc.

The cause of our deficient knowledge must, in the first place, be ascribed to the fact that the methods for determining the number of blood plates hitherto applied, have been, partly rather complicated, and partly beset with so many sources of error, that there has been a disinclination to employ them for clinical purposes as freely as the methods for counting the other corpuscular elements of the blood.

The observation upon which the writer has based his technique, is the very remarkable stability of a suspension of blood plates in plasma. The method then simply is, to prevent coagulation of the blood by adding citrate of soda to the specimen of blood drawn, to put aside this citrate blood and then count the blood plates in the citrate plasma as soon as the blood corpuscles have settled so far that the upper portion of the fluid is practically free from blood corpuscles. The rate

of speed with which this occurs varies with the blood of different persons; in all the individuals I have hitherto examined, the process was however, at any rate, terminated so rapidly that the blood plates did not settle appreciably during the same period of time.

From the number of blood plates found in the citrate plasma the number per cubic millimetre blood may now easily be computed.

As for details, the following should be observed: the blood is drawn by venipuncture and discharged into a small graduated test tube (cp. illustration), into which has previously been poured  $\frac{1}{2}$  cm<sup>3</sup> of a ten per cent. solution of citrate of soda (to the mark 0.5). The blood should fill the tube to the mark 5, (i. e. 4.5 cm<sup>3</sup>). The test tube should be closed by means of a rubber plug, after which it should be turned several times to make blood and citrate mix well. Then the rubber plug and the upper end of the inside of the tube should be well cleaned of adherent blood, and the tube placed into a tube-stand where the blood plates may then be counted after the expiration of two to three hours. By means of a Pasteur pipette a small quantity of citrate plasma is carefully sucked up as far as to a mark placed ad libitum on the pipette (a graduated capillary pipette would serve better). The citrate plasma is now blown out into a small test tube, and, in proportion to the number of blood plates in the plasma, a physiologic salt solution is added in order to obtain a dilution available for counting. The degree of "milkiness" of the plasma soon teaches one to estimate as to the proper proportion of dilution. In cases that show a reduction of blood plates (figures about 20,000 per mm<sup>3</sup>) no dilution at all should be applied; otherwise, the volume of diluent to be added is normally most practically chosen to be equal to 2 to 4 times the volume of plasma taken. Of this mixture one drop is placed in a Thoma counting-chamber (of Zeiss' manufacture) for red corpuscles, and the count may begin after an expiration of one-half to one hour (or more), as it is not until after such a period of time that the blood plates will have settled so far that they are lying at a fairly even level in the chamber, which is  $\frac{1}{10}$  mm. in depth. In some few cases I observed that the blood plates somehow clarified and disintegrated if essentially more than half an hour elapsed. On

the whole, it will be most prudent not to dilute more than absolutely necessary, preferably only 2 to 3 times. With some little practice one readily learns to enumerate the blood plates, even if they are packed rather tight. The count itself, which is conducted with a lens equal to Zeiss' objective D, ocular 4 causes no trouble whatever. Many observers would probably prefer to tinge the salt solution with methylene blue. The blood plates appear prettily distinct and are counted almost as readily as red cells. A certain number of squares are counted, avoiding such as contain some few white (or red) cells. So many squares should be counted as to give at least a total of about 500 blood plates. From this is calculated the average number (A) of blood plates per square. The number of blood plates per mm.<sup>3</sup> citrate plasma is then A multiplied by the dilution figure multiplied by 4,000. If the plasma, previous to counting, has been diluted by 2, 3 or 4 parts of diluent, the dilution figure will consequently be 3, 4 or 5, respectively. The figure 4,000 occurs from the area of each small square in the counting-chamber being  $(\frac{1}{20})^2 \times \frac{1}{10} \text{ mm.}^3$ .\*

It is, however, not sufficient to determine the number of blood plates per mm.<sup>3</sup> citrate plasma, as this figure will depend not only upon the absolute number of blood plates in the blood, but also on the number of blood corpuscles, as the total volume of the blood is constant, which we take for granted on counting the several elements of the blood. The figure per mm.<sup>3</sup> blood (X) will, however, without difficulty be derived from the following formula:

$$X = \frac{A' \times 4,000 \times (a - \frac{5}{100} b) \times 1,000}{(a + b \div 0.5) \times 1,000}$$

(A' = the average number found per square  $\times$  the dilution figure; a = the height of the column of citrate plasma after violent centrifuging of the tube; b = the height of blood corpuscles after centrifuging (cp. fig. 1).)

As will be seen, the numerator in the fraction of the formula indicates the aggregate number of blood plates in the citrate plasma, as we may approximately allow for 5 per cent. of the

\* The side of the square =  $\frac{1}{20}$  mm. The depth of the counting-chamber =  $\frac{1}{10}$  mm.



fluid to remain among the blood corpuscles even after a violent centrifugal force has been applied. The aggregate number of blood plates in the citrate plasma divided by the total number of  $\text{mm.}^3$  blood, which at the mark 5 is  $4.5 \times 1,000$ , will then indicate the figure for blood plates per  $\text{mm.}^3$  blood.

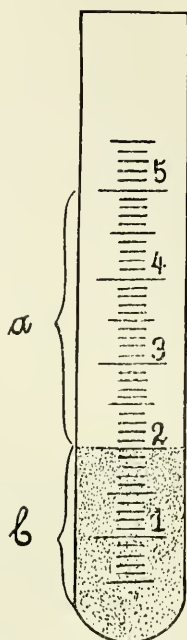


Fig. 1.

The whole calculation in the individual case may now be reduced to a multiplication of the quantity A' by a definite figure, found in the table below, and besides, one has only to read the quantity b after centrifuging. The centrifuge, employed by me, makes about 2—3,000 revolutions per minute, and there was centrifuged for ten minutes. If a violent centrifuge is not at disposal, the figure by which A' is to be multiplied may also be found from the table by counting the number of red blood corpuscles per  $\text{mm.}^3$ . This figure, which is, at any rate, determined in all blood diseases, will of course in the individual case be equal to a definite height of b.

Some supplementary information as to the details of the method remains still to be given. In the first place, the

question will of course arise, whether the distribution of blood plates in the citrate plasma is really found to be perfectly homogenous during the time that will expire before the sedimentation of the blood corpuscles has proceeded so far as to make counting possible. It must be pointed out, then, in the first place, that there is absolutely no agglutination of blood plates in the citrate plasma, as might be expected from the constant assertion in literature of the strong inclination of the blood plates to agglutinate and clog to foreign bodies. Nor is there any clogging to red or white cells.

The sedimentation of the blood plates takes place so slowly that it has not been possible within a period of six hours to ascertain any difference by counting. The following figures from a single case may serve as an example:

Number of blood plates after one hour:					120	<sup>1</sup>
»	»	»	»	»	2 hours:	120
»	»	»	»	»	3	» 126
»	»	»	»	»	4	» 132
»	»	»	»	»	5	» 129
»	»	»	»	»	6	» 135
»	»	»	»	»	24	» 87

As will appear, it is not until after 24 hours that a decrease in number occurs.

A standard for the rate of speed of sedimentation may also be obtained by observing the conditions of the blood plates in the counting-chamber. It proves impossible to undertake the counting immediately after the preparation is made, because the blood plates are at uneven levels in the counting-chamber; about one hour will expire before all the blood plates have settled to the bottom of the chamber ( $\frac{1}{10}$  mm.) In undiluted citrate plasma the sedimentation is still more slow on account of the higher viscosity and specific gravity of the fluid.

The more rapid sedimentation of the blood corpuscles is not essentially due to their higher specific gravity, but rather to the fact that they will always agglutinate in the citrate plasma, in a greater or less degree, varying in the individual men or groups of men. ROBIN FAHREUS<sup>2</sup> has recently proved that the

<sup>1</sup> i. e. the average number per small square in the counting-chamber.  
<sup>2</sup> Hygiea, 1918.

rate of speed of sedimentation of red corpuscles is higher in women than in men, and considerably higher in gravid women than in non-gravid. The higher or lower speed depends upon the more or less intense agglutination that takes place.

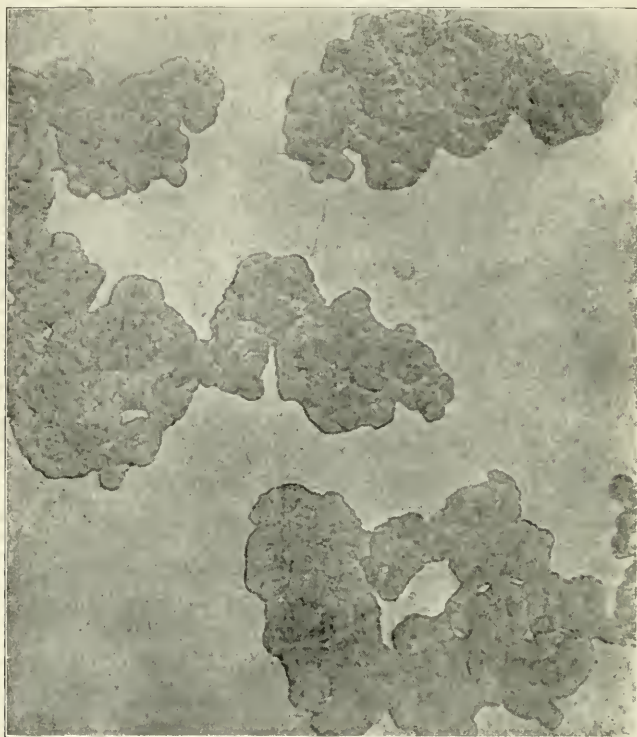


Fig. 2.

Different species of animals show very great variations with regard to the agglutination of the blood corpuscles and thereby also of the rate of speed of sedimentation. Thus the corpuscles of horses settle extremely rapidly, whereas those of sheep and goats do it very slowly. The varying degree of their spontaneous agglutination may be seen from figures 2 & 3. Fig. 2 shows the agglutination of blood corpuscles of a horse ten minutes after venesection, fig. 3 shows the total lack of agglutination in sheepblood even twelve hours after venesection.

Of human beings I have examined 68, men and women (gravid & non-gravid), healthy and sick, (especially infectious diseases), but never found anybody whose blood did not, in the course of three to four hours, settle so far that the blood

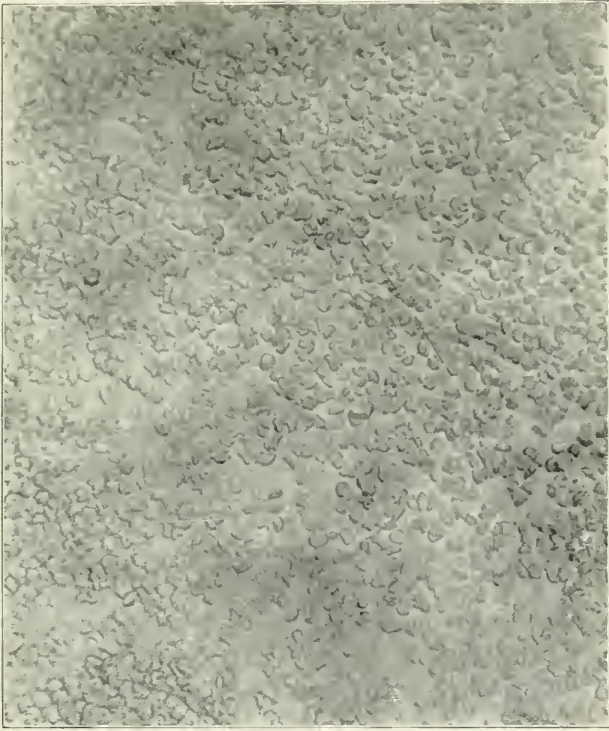


Fig. 3.

plates might be counted. Agglutination of the blood plates never occurred, not even in gravid women. The leucocytes, which do not agglutinate like the red cells, settle comparatively slowly, but, nevertheless, far more quickly than the blood plates. In general, therefore, they do not cause any trouble. In cases of leukemia they may probably be an impediment, which the writer has, however, had no opportunity to test. If there are many leucocytes in diluted citrate plasma, some clogging of the blood plates to such may occur. In which case it would be advisable to postpone counting about five to six hours.

So far as the number is concerned, I found it to be varying in healthy persons, between 206,700 and 413,400, as a rule lying about 250—300,000. In ten subjects with influenza and five with scarlatina, high figures were found throughout, (300,000 or over). Any systematic investigation has not been performed by the writer, the patients mentioned were merely taken as chance objects, just to ascertain the applicability of the method on the whole. That it is applicable, I hold to be beyond doubt. And, moreover, it has the advantage that the blood specimen taken may also serve for determination of the number of red and white corpuscles, as well as for testing resistance against hypotonic salt solutions. The plasma may be used for various sero-reactions (Wassermann's etc.), as well as for chemical investigation for various matters.

The blood is calculated to fill the graduated tube (supplied by the firm Jacob, Copenhagen) up to 5 cc. A big cannula is best suited for venipuncture, so as to let the blood pour in a continuous flow into the tube to the mark 5 cc.; (provided the cannula is sufficiently pointed, the puncture will cause no injury worth mentioning). Should the mark be exceeded by one or two lines, the surplus blood may be removed by means of a Pasteur pipette without causing any perceptible error. Wishing to be perfectly correct, one may calculate the total volume to be 5 cc. + addition of the exceeding tenths, and then compute the number of blood plates in accordance with the formula above,  $b$  being read after centrifuging.



The reading of b showing:	The number of red corpuscles per mm. <sup>3</sup> being	The average number (A') of blood plates per small square is to be multiplied by:
3 cm. <sup>3</sup>	9,000,000	1,911
2.9 »	8,666,666	1,996
2.8 »	8,333,333	2,080
2.7 »	8,000,000	2,164
2.6 »	7,666,666	2,249
2.5 »	7,333,333	2,333
2.4 »	7,000,000	2,418
2.3 »	6,666,666	2,502
2.2 »	6,333,333	2,587
2.1 »	6,000,000	2,671
2.0 »	5,666,666	2,756
1.9 »	5,333,333	2,840
1.8 »	5,000,000	2,924
1.7 »	4,666,666	3,009
1.6 »	4,333,333	3,093
1.5 »	4,000,000	3,178
1.4 »	3,666,666	3,262
1.3 »	3,333,333	3,347
1.2 »	3,000,000	3,431
1.1 »	2,666,666	3,516
1.0 »	2,333,333	3,600
0.9 »	2,000,000	3,684
0.8 »	1,666,666	3,769
0.7 »	1,333,333	3,853
0.6 »	1,000,000	3,938
0.5 »	0,666,666	4,022

### Resumé.

A new method for direct count of the blood plates in the blood is stated. The blood is drawn by venipuncture and discharged into a purposely graduated tube containing a solution of citrate of soda. In this solution the blood plates will be held in suspension, unaltered for at least 6 hours, while the red and white blood corpuscles will have sedimented after 2 to 3 hours. The number blood plates contained in the citrate plasma is determined by enumeration in a Thoma-Zeiss' counting-chamber for red corpuscles, and from the figure found the number of blood plates per  $\text{cm}^3$  blood is calculated by means of a formula stated.

---

# La conception bordelaise de l'encéphalite léthargique ou encéphalomyélite épidémique.

Par le Dr

RENÉ CRUCHET,

professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Bordeaux,  
médecin de l'Hôpital St André.

---

Je rappellerai d'abord que de septembre à fin décembre 1915, étant à Commercy, puis à Verdun de décembre à la mi-février 1916; ensuite à Bar-le-Duc centres de santé militaires successifs, où j'eus la direction de services neuro-psychiatriques importants, j'avais remarqué la fréquence indiscutable d'encéphalomyélites d'un type différent des formes habituellement connues. En avril 1917, par conséquent avant Von Economo et Netter, nous avons pu isoler avec Moutier et Calmettes, *quarante* de ces cas. La relation que nous en publiâmes alors sous le nom d'encéphalomyélite subaiguë<sup>1</sup> est identique à celle du syndrome décrit depuis sous l'appellation d'encéphalite léthargique. En voici, du reste le texte exact:

» Dès l'abord, il avait été assez facile de diagnostiquer des lésions d'ordre cérébral, protubérantiel, cérébelleux, bulbaire ou médullaire; mais les hypothèses d'hémorragie ou de ramollissement, de tumeur, de diabète ou d'urémie, de tuberculose ou de syphilis avaient dû être successivement écartées. Il en fut de même des lésions centrales dites polioencéphalitiques, étudiées par Medin et les Américains; on ne rencontrait pas.

---

<sup>1</sup> Quarante cas d'encéphalomyélite subaiguë, *Société médicale des hôpitaux de Paris*. 27 avril 1917.

en effet, le caractère nettement épidémique avec son début brutal, la fièvre élevée, les vomissements, les douleurs vives, la dissémination étendue des troubles paralytiques se limitant ensuite à certains groupes musculaires et l'atrophie consécutive plus ou moins considérable.

Dans divers cas à réaction fébrile peu intense, on pouvait se demander s'il ne s'agissait pas de quelque typhoïde ou paratyphoïde extrêmement atténuée; mais l'examen du sang ne donnait aucun résultat positif. L'hypothèse d'une méningite cérébro-spinale fruste n'aboutissait pas davantage à une détermination nette: car l'examen du liquide céphalo-rachidien, s'il montrait souvent une réaction lymphocytaire et albumineuse, demeurait toujours négatif au point de vue microbien.

Cependant, il était difficile de ne pas être frappé d'un certain air de famille reliant indiscutablement ces faits les uns aux autres; on était ainsi fatalement conduit à les ranger parmi les infections des centres nerveux à virulence atténuée. Leurs caractères cliniques généraux sont les suivants:

*Début.* Au début, les sujets se sentent pris d'une lassitude extrême, d'asthénie physique et mentale; à défaut d'une céphalée violente, ils se plaignent d'éprouver une sensation de pesanteur.

La fièvre, généralement absente, se manifeste parfois par une élévation de température faible — entre  $37.5^{\circ}$  et  $38^{\circ}$  — pendant peu de jours. Dans les quelques cas où elle a été plus marquée, elle a plutôt semblé traduire un accident particulier de l'évolution clinique: ictus, état de mal, asphyxie bulbaire.

Ces malades, d'âge variant entre vingt-cinq et quarante-cinq ans, donnent tous par leur facies inerte, leur indifférence émotionnelle, leur demi-torpeur, leur amaigrissement, leur teint terreux, parfois subictérique, leur inappétence, l'impression de sujets profondément infectés ou intoxiqués.

*Formes cliniques.* Sur ce fond général se détachent toute une série de formes cliniques qui sont:

1° Une forme *mentale*, dans laquelle la torpeur cérébrale l'amnésie, la désorientation, les troubles pupillaires, le tremblement, la dysarthrie, même la paraphasie et les réactions du liquide céphalo-rachidien font songer tout d'abord soit à une paralysie générale, soit à une autre variété de démence.

2° Une forme *convulsive*, dans laquelle les crises se succèdent au point de créer un véritable état de mal, généralement passager.

3° Une forme *choréique*, avec tous les caractères de la grande chorée infectieuse de l'adulte.

4° Une forme *méningitique*, dans laquelle les réactions méningées (raideur, Kernig, rachialgie, somnolence, phénomènes vaso-moteurs) — toujours associés à des troubles encéphaliques profonds et tenaces — ne s'expliquent par aucun des agents actuellement connus.

5° Une forme *hémiplegique*, ou plutôt hémiparétique, qui, par sa marche régressive rapide, sa stabilisation à un certain stade de son évolution, se différencie nettement de l'hémiplegie banale de l'adulte.

6° Une forme *ponto-cérébelleuse*, avec ptosis, paralysies conjuguées des yeux, titubation, et une forme *cérébelleuse simple*, rappelant à s'y méprendre la symptomatologie des tumeurs du cervelet.

7° Une forme *bulbo-protubérantielle*, avec lésions nucléaires variées portant sur les nerfs de cette région: trijumeau, facial, vago-spinal.

8° Une forme *ataxique aiguë* rappelant par certains côtés les polynévrites toxi-infectieuses.

9° Une forme *poliomyélitique antérieure*, dont les caractères au moins initiaux, font songer à la paralysie infantile, forme au demeurant exceptionnelle.

*Evolution.* L'évolution de ces types cliniques, souvent associés entre eux, se fait selon une marche particulière et qui les rapproche, malgré leur polymorphisme, les uns des autres. A part deux cas de mort survenus brusquement (l'un au cours d'un état de mal et l'autre par asphyxie bulbaire), la régression se fait très lentement et les sujets, asthéniques, somnolent, reviennent progressivement à la santé, traînant et gardant des séquelles en rapport avec leurs lésions anatomiques: paralysies ou état spasmodique, fatigue cérébrale, atrophie musculaire, tremblement, etc.

*Nature.* L'ensemencement et l'inoculation du sang au cobaye ainsi que les examens du liquide céphalo-rachidien systématiquement pratiqués, n'ont rien donné. Chez le malade mort brusquement d'asphyxie bulbaire, une certaine quantité de la région la plus atteinte du bulbe a été broyée dans un centi-



mètre cube de sérum physiologique et injectée dans le cerveau d'un lapin sans le moindre résultat.

Nous sommes, du reste, mal placés pour faire ces recherches pathogéniques, la plupart des sujets nous arrivant à la période de stabilisation de leur maladie, quand l'infection elle-même est en décroissance. Ces faits, encore mal connus, doivent passer assez souvent inaperçus, étant donnés, dans un grand nombre de cas, le peu d'intensité de certaines manifestations et leur caractère larvé qui parfois même fait songer à l'exagération persistante d'une fatigue ou d'une simple courbature.»

Ainsi, dès notre première communication, nous avons insisté sur la polymorphisme de cette maladie qui rappelait, par certains côtés, la maladie de Medin, mais s'en différenciait cependant par la rareté des localisations médullaires et la fréquence des atteintes encéphaliques, l'irrégularité de la fièvre, habituellement modérée, l'absence ordinaire de douleurs, la persistance de la torpeur cérébrale. Nous avons souligné le facies inerte de ces malades, leur asthénie, leur *somnolence*, indiqué la durée toujours longue de leur convalescence.

Fin 1917, dans la «*Revue Neurologique*»<sup>1)</sup>, nous insistions à nouveau sur ces cas mal connus qui continuèrent néanmoins à passer inaperçus en France jusqu' à la communication de mars 1918 faite par M. Netter sur l'encéphalite léthargique.

Nous n'avons jamais cessé de considérer cette dénomination comme inexacte. Nous avons démontré, à la faveur de documents étrangers (notamment anglais) et personnels que le trépid symptomatique signalé par M. Netter — à savoir léthargie, fièvre et paralysies oculaires — ne pouvait s'appliquer à tous les cas; nous avons toujours prétendu que l'encéphalite léthargique n'était qu'une des formes particulières de l'encéphalo-myélite diffuse, telle que nous l'avions isolée en avril 1917<sup>2)</sup>.

Notre conception, adoptée à Bordeaux<sup>3)</sup>, ne tarda pas du

---

<sup>1)</sup> *Revue Neurologique*. (Travaux des centres neurologiques d'armée, oct. nov. décemb. 1917, p. 457).

<sup>2)</sup> L'encéphalomyélites diffuse et l'encéphalite léthargique (*Paris-médical*, 14 juin 1919). Voir également nos communications et discussions à la *Société de Médecine et de chirurgie de Bordeaux*, notamment les séances des 7 fév. 21 fév. 1919; 9 janv. 6, 13 et 20 fév. 1920.

<sup>3)</sup> Communication de Verger et Moulinier, de Coquet, Verger et Anglade, Lacroix, de Teyssien, etc. (*Soc. de médecine et de Chirurgie de Bordeaux* 1919 et 1920); Creyx, *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 avril 1920; Arnozan, *Concours médical*, 9 mai 1920.

reste à se trouver confirmée aus cours des nombreuses communications sur l'encéphalite léthargique qui se sont succédées en France depuis la fin 1919: à Lyon, Montpellier, Nancy, Angers et notamment à Paris où M. M. Chauffard, Pierre Marie, Achard, Widal, Sicard, etc. se rallièrent très exactement sur tous les points (clinique, anatomopathologique, nosographique) à notre manière de voir.

En ce qui concerne le détail même de certaines formes cliniques, comme la forme myoclonique à type de chorée électrique de Dubini, les idées défendues en particulier par M. Sicard, répètent et renforcent d'une façon évidente des idées personnelles plus anciennes encore. En 1907, j'ai insisté sur le caractère rythmique de la chorée de Dubini et séparé définitivement ces mouvements de ceux de la chorée pour les classer sous le nom de «rythmie» préférable également à celui, plus vague, de myoclonie.

Ces *rythmies aiguës*, nous l'avons indiqué dès le début, sont toujours symptomatiques d'accidents cérébro-spinaux graves (notamment dans la méningite tuberculeuse, et dans les complications centrales d'ordre typhique, alcoolique, syphilitique, rubéolique, broncho-pneumonique, etc.) Un de leurs caractères essentiels est de persister dans le sommeil ou le coma, contrairement à ce qui a lieu dans le tic ou la chorée vraie. Leur pronostic est le plus habituellement fatal<sup>1</sup>).

Ces diverses particularités se retrouvent dans les encéphalites rythmiques ou myocloniques actuelles — dont de nombreux cas ont été décrits un peu partout à Bordeaux, Lyon, Paris, etc).

En conclusion, les faits précédents établissent que:

1° L'encéphalite, dénommée léthargique en mai 1917 à Vienne et en mars 1918 à Paris, avait été considérée le 27 avril 1917 comme une des formes de l'encéphalomyélite subaiguë ou diffuse, décrite le 27 avril 1917.

2° La conception bordelaise de l'encéphalite léthargique, ou mieux de l'encéphalo-myélite épidémique ou maladie de Cru-

<sup>1</sup>) Traité des torticolis spasmodiques (Masson & Cie éditeurs, Paris, 1907, pp. 514 à 516; et pp. 444 à 459). Voir également article *Rythmose* in maladies du système nerveux de la Pratique des maladies des enfants, t. V. pp. 605 à 607, Baillière & fils éditeurs, 1912).

CHET (comme on l'appelle encore dans la région girondine) est actuellement celle qui est adoptée en Angleterre, aux Etats-Unis, en Italie, en Espagne et les pays sud-américains; acceptée d'abord en France, dans les grands centres régionaux comme Lyon, Nancy et Bordeaux, elle a fini par triompher également à Paris.

---

## Moderne Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheiten.

VON

Prof. Dr. F. UMBER und Dr. M. ROSENBERG.

---

Die wissenschaftliche Arbeit während der Kriegsjahre hat das Problem der Nierenkrankheiten sehr wesentlich gefördert. Nicht allein deshalb, weil die Kriegsnephritis das Interesse für diese Fragen besonders lebendig gemacht hat. Die Arbeiten von VOLHARD und FAHR, die in ihrer gemeinschaftlichen Monographie vom Jahre 1914 zusammengestellt sind, sind ja noch von den Kriegsverhältnissen unberührt. Gerade sie haben aber das unzweifelhafte Verdienst, die ganze Frage hierzulande wieder in lebhafteren Fluss gebracht zu haben, dem das allseitige Interesse an der Kriegsnephritis in hohem Masse förderlich gewesen ist. Da sich nun unsere eigne Arbeitsstätte neben derjenigen von VOLHARD (Mannheim jetzt Halle), FRIEDRICH V. MÜLLER (München), STRAUSS (Berlin), SCHLAYER (München-Stuttgart jetzt Berlin), VORT (Giessen), LÖHLEIN (Charlottenburg-Westend jetzt Marburg), ASCHOFF (Freiburg) und FAHR-  
FEIGL (Hamburg)<sup>1</sup>) in intensiver Weise an dem Ausbau dieses Gebiets beteiligt hat — wir übersehen jetzt an unserer Klinik über 1200 nach allen Richtungen hin klinisch-analytisch durchgearbeitete Nierenfälle — so sei es uns gestattet, unsern heutigen Standpunkt in zusammenfassender Darstellung in diesem

---

<sup>1</sup> Literatur s. am Schluss der Arbeit.

Archiv, dessen Spalten uns die Redaktion in freundlichster Weise hierzu zur Verfügung gestellt hat, zur Diskussion zu stellen. Wir ergänzen hiermit zugleich eine die damaligen Resultate unserer Arbeitstätte zusammenfassende Darstellung, die einer<sup>1)</sup> von uns im Jahre 1916 gab, in einer durch den Fortschritt unserer Kenntnisse und Erfahrungen notwendig gewordenen Weise.

Für die Einteilung der Nierenkrankheiten, soweit sie in das Gebiet der inneren Medizin gehören, ist bei uns ziemlich allgemein das VOLHARD-FAHRSCHE Schema, wenn auch hier und da mit gewissen Modifikationen akzeptiert, während das von rein anatomischen Gesichtspunkten ausgehende Einteilungsprinzip L. ASCHOFFS bisher keinen Eingang in die Klinik gefunden hat. Auch uns hat sich das VOLHARD-FAHRSCHE Schema im grossen und ganzen bewährt, wenn wir auch die Trennung gewisser Formen nicht so scharf durchführen möchten wie VOLHARD, dem wir auch in manchen Einzelheiten nicht folgen können.

Wir trennen die Nierenkrankheiten mit VOLHARD in 3 grosse Gruppen:

- 1) die Nephrosen = tubulär-degenerative Erkrankungen,
- 2) die Glomerulonephritiden = entzündliche Glomeruluserkrankungen,
- 3) die Sklerosen = arteriosklerotische Erkrankungen der Arteriolen mit sekundärer Verödung der zugehörigen Glomeruli.

Die selteren *Nephrosen* sind klinisch charakterisiert durch starke Albuminurie und Ödemtendenz bei fehlender Hämaturie und Blutdrucksteigerung. Der reinen Nephrose sehr nahe steht, wie wir in Übereinstimmung mit SCHLAYER annehmen, die *Ödemkrankheit*. Bei der Nephrose besteht eine gleichzeitige toxische Schädigung der Nierentubuli und der peripheren Gefässe (Ödeme), bei der Ödemkrankheit herrscht die durch allgemeine (JANSEN) oder Eiweiss-Unterernährung hervorgerufene Gefässschädigung vor. Der Unterschied in der Mitbeteiligung der Tubuli ist aber kein absolut konstanter. So sieht man z. B. bei der Nephrose zuweilen die Ödeme der Albuminurie um einige Tage vorseilen, und bei der Ödemkrankheit hat einer von uns (ROSENBERG) während des Krieges an einem

<sup>1)</sup> F. UMBER, Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheiten, Vortrag in d. Berl. med. Gesellschaft am 1.11.16. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 47.



grossen Material in Rumänien intermittierende Albuminurien bis zu 2 pro mille beobachtet.

Die *Glomerulonephritis* dominiert und ist durch Hämaturie und ev. durch Blutdrucksteigerung gekennzeichnet. Nephrose und Glomerulonephritis führen, wenn sie nicht ausheilen, zu einem Dauerstadium, das seinerseits in das Terminalstadium, die nephrotische bzw. nephritische Schrumpfniere übergeht.

Aus den *Sklerosen* entwickeln sich die rote Granularniere (JORES) oder die genuine Schrumpfniere der älteren Klinik.

Die *akute postinfektiöse »Nephritis«* — im früheren allgemeinsten Wortsinn — befällt nach unserer Auffassung meist beide Systeme der Niere, das glomeruläre und tubuläre. Oft sind beide etwa gleich stark an der Erkrankung beteiligt, häufig überwiegen die Erscheinungen von Seiten des einen oder des anderen. Bisweilen ist die Hämaturie bei der Glomerulitis wenig ausgesprochen oder fehlt vorübergehend ganz, häufig ist die Blutdrucksteigerung nur gering, ja sie kann selbst in schweren Fällen, auch bei guter Herzkraft, wie wir mehrfach beobachtet haben, ganz ausbleiben. In andern Fällen wieder ist die Hypertonie so erheblich und steigt so rasch an, dass eine akute Überlastung des Herzens zustande kommt, und solche Fälle von akuter Glomerulonephritis auf den ersten Blick als *Herzranke* imponieren. Diese Hypertonie der akuten Glomerulonephritis kommt wahrscheinlich durch einen Spasmus der gesamten Körperarteriolen zustande. VOLHARD hat darauf hingewiesen, dass dieser Spasmus häufig an den kleineren Arterien des Augenhintergrundes direkt sichtbar wird, andere Autoren haben ihn auch mittels der Methode der direkten Kapillarbeobachtung am Nagelfalz, die WEISS aus der Klinik von OTTFRIED MÜLLER (Tübingen) angegeben hat, nachgewiesen. Mit der N-Retention hat die Blutdrucksteigerung der akuten Glomerulonephritis offenbar nichts zu tun. Dass die N-Retention an sich eine gewisse Erhöhung des Blutdrucks um etwa 30—40 mm Hg hervorrufen kann, ist zweifellos; wir konnten eine solche Blutdrucksteigerung beispielsweise bei mechanischen Anurien und bei solchen nach Sublimatvergiftung nachweisen. Diese blutdrucksteigernde Wirkung der N-Retention spielt aber bei der Hypertonie der akuten Glomerulonephritis keine Rolle, denn wir haben hier wiederholt erhebliche Blutdrucksteigerungen bis zu 200 mm Hg ohne jede N-Retention gesehen. Ob beim

Zustandekommen der Hypertonie eine Hyperadrenalinämie mitspielt, wie vor allem manche französische Autoren annehmen, scheint uns sehr zweifelhaft und zum mindesten nicht erwiesen.

Die neuere Auffassung von VOLHARD, der zufolge die akute Glomerulonephritis nicht als Glomerulus-Entzündung sondern als *Ischämie der Glomeruli infolge Spasmus des Vas afferens* anzusehen ist, können wir nicht teilen. So sahen wir erst kürzlich einen Fall von ganz frischer Glomerulonephritis, der schon nach 3–4 Tagen starb; die histologische Untersuchung zeigte strotzend mit Blut gefüllte Vasa afferentia, dagegen hörte die Blutfüllung ganz scharf an der Stelle auf, wo die Vasa afferentia in die Glomeruluskapseln eintraten. Der Fall zeigt aufs deutlichste, dass die Blutleere der Glomeruli Folge eines sich in ihnen entwickelnden Exsudats, nicht Folge der spastischen Kontraktion des Vas afferens ist.

Wie die klinische Beobachtung, so zeigt auch die histologische Untersuchung, dass in den meisten Fällen von akuter Glomerulonephritis die Tubulusepithelien mitergriffen sind, sei es dass sie durch direkte Toxinwirkung erkranken, sei es auf dem Umwege über das sie speisende Vas afferens, dessen Zirkulation durch die Verstopfung des zugehörigen Glomerulus Schaden leidet (M. LÖHLEIN). Diese Formen hat VOLHARD als *Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag* oder als *Mischformen* bezeichnet, eine Ausdrucksweise, die uns deshalb etwas gekünstelt erscheint, weil eben die meisten akuten Glomerulonephritiden »Mischformen« sind, während die ganz reine akute Glomerulonephritis verhältnismässig selten vorkommt.

Das Gleiche gilt von der reinen Nephrose. Eine solche findet sich bei manchen Infektionskrankheiten wie Diphtherie, Lues, Tuberkulose und chronischen Staphylokokken-Eiterungen, bei den beiden letzten Erkrankungen meist mit Amyloid kompliziert, aber auch bei diesen Formen lassen sich bei längerem Bestehen der Erkrankung anatomisch Glomerulusveränderungen nachweisen, wie auch FAHR neuerdings zugibt. Bei den meisten Nephrosen handelt es sich aber auch klinisch wieder um Mischformen, bei denen der nephrotische Anteil stark in dem Vordergrund steht, während der nephritische mehr zurücktritt. Es besteht also eine kontinuierliche Reihe, an deren einem Ende die reine Glomerulonephritis, am andern die Nephrose steht; die Endglieder kommen nur ausnahmsweise zur

Beobachtung, die überwiegende Mehrzahl der Fälle sind Mittelstufen.

In diese Reihe, dem tubulären Ende häufig näher stehend als dem glomerulären, gehört auch die sogenannte *Kriegs-Feld-* oder *Schützengraben-Nephritis*, die nach unserer Auffassung sowie nach den anatomischen Untersuchungen LÖHLEINS, keineswegs eine Erkrankung *sui generis* darstellt, sondern höchstens in ätiologischer Beziehung wegen ihres oft epidemischen Charakters ein von den Friedensverhältnissen abweichendes Bild zeigt.

Wenn die akute Nephritis nicht ausheilt, so kann sie subakut unter dem Bilde der *grossen roten Niere* (*extrakapilläre Form* VOLHARDS) oder der *grossen bunten Niere* (stärkere tubuläre Beteiligung) zum Tode führen, oder es entwickelt sich ein *Dauerstadium* (2. Stadium), an das sich nach kürzerer oder längerer Zeit — je nach In- und Extensität des Krankheitsprozesses — das *Terminalstadium* (3. Stadium, Insuffizienzstadium, *sekundäre Schrumpfniere*) anschliesst. Das Dauerstadium kann, je nachdem bei dem akuten Prozess mehr die Kanälchen oder die Gefässknäuel beteiligt waren, mehr tubuläre oder mehr glomeruläre Symptome aufweisen, wobei aber betont werden muss, dass von den glomerulären meist die Hämaturie, von den tubulären oft die Ödemtendenz dauernd oder zeitweise zurücktritt. Die von vorneherein überwiegend nephrotischen Formen führen zur *grossen weissen Niere*, bei längerem Bestand soll sich nach VOLHARD eine nephrotische Schrumpfniere entwickeln, doch haben wir eine reine nephrotische Schrumpfniere ohne Komplikation mit Amyloid anatomisch eben so wenig wie VOLHARD selbst zu Gesicht bekommen. Ein Fall, der klinisch und funktionell dem von VOLHARD skizzierten Verhalten dieser Schrumpfniere entsprach (Albuminurie, Schädigung des Konzentrationsvermögens, bei fehlender Hypertonie, Herzhypertrophie und Hämaturie sowie gutem Wasserausscheidungsvermögen) ist von uns beschrieben worden; der Kranke ist heute, 4 Jahre nach der Beobachtung, noch am Leben.

Ob es eine *herdförmige Glomerulonephritis* im Sinne VOLHARDS gibt, bei der nur ein Teil der Glomeruli durch direkte Bakterieninvasion erkrankt während ein anderer Teil gesund bleibt, ein Zustand, der sich klinisch durch Hämaturie ohne Hypertonie manifestieren soll, scheint uns ebenfalls fraglich

und auch von geringerer praktischer Bedeutung, da es auch hier fließende Übergänge zur »diffusen« Glomerulonephritis geben muss, und es meist klinisch nicht möglich ist, leichtere Fälle der letzteren von einer herdförmigen Nephritis abzugrenzen. Bei unsern Sektionen haben wir eine solche herdförmige Nephritis nie gesehen.

Bei der *interstitiellen* und *embolischen Herdnephritis* (LÖHLEIN) tritt die Nierenerkrankung meist hinter der Allgemeininfektion zurück und spielt im klinischen Bild keine wesentliche Rolle. Jedoch haben wir 2 Fälle von Viridans-Endokarditis beobachtet, bei denen die Kokkenembolien in die Glomeruli so massenhaft waren, dass klinisch das Bild der »diffusen« Glomerulonephritis mit Azotämie resultierte.

Zu den eben besprochenen akuten oder aus akuten hervorgegangenen chronischen, Nierenerkrankungen gesellen sich schliesslich die primär chronischen, die *Nierensklerosen*. Sie kommen zustande durch eine Atherosklerose der kleineren und kleinsten Nierenarterien — in vielen Fällen besteht wohl gleichzeitig dieselbe Erkrankung an den übrigen Körperarteriolen — die allmählich zum Verschluss der Gefässe und zur Verödung der zugehörigen Glomeruli führt. Klinisch dokumentiert sich diese Erkrankung, abgesehen von etwaigen arteriosklerotischen Erscheinungen von Seiten anderer Gefässprovinzen, in Hypertonie, Herzhypertrophie und Albuminurie, doch kann die letztere ganz fehlen oder sehr gering sein. Die Ätiologie der Erkrankung ist, besonders bei der »*juvenilen Sklerose*« im 3.—4. Lebensdezennium, häufig ganz unklar, in andern Fällen spielen exogene Gifte (Blei, die Lues kommt nach unsern Erfahrungen kaum in Frage) und endogene (Stoffwechselstörungen), oder erhöhte Ansprüche an die Gefässe (starke Vasomotoriker) und vermehrte Abnutzung (*surménage*) eine Rolle. VOLHARD hat die Nierensklerosen in eine »*blande Hypertonie*« und eine »*Kombinationsform*« eingeteilt und betrachtet die letztere als eine Kombination von blander Hypertonie und aufgepropfter Glomeruluserkrankung; diese hielt er ursprünglich für eine echte Entzündung, neuerdings, in Annäherung an unsern Standpunkt, als eine ziemlich akut einsetzende und zunehmende Ischämie der Glomeruli. Klinisch unterscheiden sich beide Formen in Wesentlichen dadurch, dass bei der einen die Nierenfunktion intakt ist, während bei der andern Niereninsuffizienz (Azotämie) besteht. Wir haben uns dieser strikten



Zweiteilung nie anschliessen können, sondern betrachten, wie auch unserer früherer Prosektor M. LÖHLEIN, beide Formen, für die wir die ziemlich allgemein akzeptierte Bezeichnung *benigne* und *maligne*<sup>1</sup> *Nierensklerose* (LÖHLEIN *Arteriolosklerosis initialis und progressa*) vorgeschlagen haben, nur als verschiedene klinische Zustandsbilder ein und desselben Prozesses, der in dem einen Falle schneller, im andern langsamer abläuft, wodurch sich die Differenzen auch im klinischen Verlauf zwanglos erklären. Sobald der arteriolosklerotische Prozess soviel Glomeruli zur Verödung gebracht hat, dass das restierende Parenchym die Nierenfunktion nicht mehr aufrecht zu erhalten vermag, tritt die Nierensklerose klinisch in das maligne Stadium ein. Verläuft die arteriolosklerotische Erkrankung sehr langsam, so braucht der Kranke das maligne Stadium nicht zu erleben, sondern die Niere bleibt zeitlebens im Stadium der benignen Sklerose. Die maligne Sklerose deckt sich mit der *genuinen Schrumpfniere* der alten Klinik, die benigne Sklerose kann, wenn stärkere Schrumpfungsprozesse eintreten, anatomisch das Bild der *roten Granularniere* (JORES) darbieten.

Eine seltenere, in der klinischen Literatur kaum berücksichtigte Form der insuffizienten Schrumpfniere, ist die *pyelogene Schrumpfniere*, die hier nur kurz anhangsweise besprochen werden soll, weil sie zwar nicht in den Rahmen der hämatogenen Nierenerkrankungen gehört, aber in ihren klinischen Erscheinungen der genuinen und sekundären Schrumpfniere so ähnelt, dass die Diagnose meist verfehlt wird. Die pyelogene Schrumpfniere entsteht, wie der Name sagt, durch ascendierendes Übergreifen einer chronischen Pyelitis auf das Nierenparenchym, das zerstört und durch später schrumpfendes Bindegewebe ersetzt wird. Wir haben bisher 4 sichere (histologisch verifizierte) und 2 klinisch mit grosser Wahrscheinlichkeit als pyelogene Schrumpfniere anzusprechende Fälle beobachtet. Alle 6 Fälle betreffen Frauen, bei denen die chronische Pyelitis ja wesentlich häufiger ist als bei Männern, im Alter von 20—59 Jahren. Bei einer moribund eingelieferten Kranken bestand eine pyelogene Schrumpfniere mit aufgepropfter akuter Glomerulonephritis. In der Hälfte der Fälle war trotz erheblicher Azotämie der Blutdruck verhältnismässig niedrig, um 150 mm Hg, doch ist es bei der Kleinheit des

<sup>1</sup> Benigne und maligne quoad renes.



beobachteten Materials fraglich, ob es sich hier um eine für diese Erkrankung charakteristische Erscheinung handelt. Die Eiweissmengen schwankten zwischen  $\frac{1}{2}$  – 5 pro mille, im Sediment war immer der reichliche Leukocytengehalt in die Augen springend. Das klinische Bild und die Funktionsstörungen waren sonst die gleichen wie bei den hämatogenen Schrumpfnieren. Nur in einigen Fällen waren seit längerer Zeit bestehende zystitische bzw. pyelitische Beschwerden nachweisbar, in andern nicht. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf pyelogene Schrumpfniere ist natürlich nur dann möglich, wenn die Anamnese nicht im Stich lässt, und wenn der Sedimentbefund für Cystitis bzw. Pyelitis charakteristisch ist. Sind diese Bedingungen aber erfüllt, so muss man, besonders bei Frauen, wenn sonst das klinische Bild der Schrumpfniere vorliegt, an eine solche pyelogenen Ursprungs denken.

Wenn wir also an der VOLHARDSchen Klassifizierung der Nierenkrankheiten manche Änderungen vorzunehmen für nötig erachten, so können wir uns mit seiner Einteilung der *Urämie* völlig einverstanden erklären. VOLHARD hat die Urämie in 3 grosse Gruppen geteilt. Wir unterscheiden mit ihm: 1) *die echte Urämie* (*grande azotémie* der französischen Schule), die klinisch im grossen ganzen der urämischem Azotämie parallel verläuft und wohl durch die Retention des Rest-N oder einzelner seiner Komponenten bedingt ist. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch dyspeptische Beschwerden, die sich bis zum unstillbaren Erbrechen steigern können, durch Mattigkeit, Dösigkeit, aber keine eigentliche Bewusstlosigkeit, und zum Schluss Coma mit grosser KUSSMAULscher oder CHEYNE-STOKEScher Atmung, Muskelunruhe, Fötör azotämicus, Hautjucken — viele Urämiker kratzen sich ständig an der Nase! — bei blasser Haut mit leicht gelblichem Kolorit. Bisweilen ist die Haut wie beschneit mit kleinen weissen Harnstoffkristallen, die sich unter dem Mikroskop leicht durch Bromlauge- oder Salpetersäurezusatz als solche identifizieren lassen. Die Periost- und Sehnenreflexe sind häufig gesteigert, die Pupillen eng; Krämpfe und das BABINSKISCHE Zeichen fehlen meist, doch haben wir beide Symptome doch mehrfach bei Fällen von reiner echter Urämie beobachtet. Von besonderer praktischer Bedeutung ist der *Fötör azotämicus*, ein eigentümlicher urinähnlicher Geruch der Atemluft, der die Diagnose der echten Urämie sofort gestattet, und es empfindlichen Nasen

sogar ermöglicht, den Grad der Azotämie ungefähr abzuschätzen, wie uns das oft gelungen ist. Die echte Urämie findet sich bei der akuten Glomerulonephritis, bei der chronischen Glomerulonephritis im Insuffizienzstadium, bei der malignen Sklerose, der pyelogenen Schrumpfniere und bei jeder Form der Anurie. Sie ist der klinische Ausdruck hochgradigster Niereninsuffizienz.

2) Die *eklamptische Urämie* ist von der echten Urämie genetisch und symptomatisch toto coelo verschieden. Sie zeigt in ihrer ausgesprochensten Form Krampfanfälle, die dem epileptischen, zuweilen auch dem JACKSONSchen Anfall aufs Haar gleichen können. Nach vorausgehenden heftigen Kopfschmerzen und Erbrechen, zuweilen aber auch ohne diese prämonitorischen Erscheinungen, treten diese meist mit völligen Bewusstseinsverlust gepaarten Anfälle auf, können sich beliebig oft und in beliebig grossen Intervallen wiederholen und Stunden oder Tage dauernde Benommenheit oder Bewusstlosigkeit, totale aber vorübergehende Blindheit oder andere Formen der Sehstörung (Hemianopsie, Farbenblindheit, in einen Fall beobachteten wir Xanthopsie) und Lähmungen oder Paresen meist flüchtigen Charakters hinterlassen. Die Reflexe sind gesteigert, das BABINSKISCHE Zeichen meist ein- oder doppelseitig positiv, die Pupillen weit und lichtstarr. Die Prognose der eklamptischen Urämie ist im Gegensatz zur echten meist gut. Die eklamptische Urämie findet sich fast ausschliesslich bei der akuten Glomerulonephritis, und zwar besonders bei jugendlichen Personen, dann, *wenn gleichzeitig stärkere Ödeme und Blutdrucksteigerung* bestehen. Die Blutdrucksteigerung erfährt meist vor Ausbruch der Krampfanfälle eine besondere Erhöhung; was das Verhältnis zu den Ödemen anlangt, so haben wir die eklamptische Urämie besonders häufig im Stadium der beginnenden Ödemausschwemmung beobachtet.

Die Ätiologie der eklamptischen Urämie ist noch nicht völlig geklärt. Mit der N-Retention hat sie nichts zu tun, da diese völlig fehlen kann. Aber auch die Chlorretention kann allein keine eklamptische Urämie hervorrufen, auch bei schwersten reinen Nephrosen haben wir eine solche nie beobachtet, denn es gehört neben der Salz- und Wasserretention noch eine Blutdrucksteigerung zu ihrem Zustandekommen. Deswegen ist auch die Bezeichnung WIDALS und seiner Schule, der diesem Krankheitsbild den Namen »Chlorurämie« gegeben hat

missverständlich und trifft nicht das Wesentliche. VOLHARD hat die eklamptische Urämie auf ein akutes Hirnödem zurückgeführt, wofür die meist erhebliche Erhöhung des Lumbaldrucks und der fast regelmässig zu beobachtende therapeutische Erfolg einer entlastenden Lumbapunktion sprechen würde.

3) *Arteriosklerotische Pseudourämie*. Die lange Zeit herrschende Unklarheit über das Wesen der Urämie hat dazu geführt, allerhand Verwirrungszustände und zerebrale Ausfallserscheinungen bei gleichzeitig bestehender Albuminurie als urämisch zu bezeichnen. Solche Zustände finden sich besonders bei schwererer zerebraler Arteriosklerose der Nierensklerotiker und sind auf arterielle Zirkulationsstörungen im Gehirn, kleinere Erweichungsherde oder Blutungen zurückzuführen. Vor der Verwechslung mit echter Urämie schützt die chemische Untersuchung des Blutes auf Rest-N oder Harnstoff, häufig auch schon die Bestimmung des spezifischen Gewichts des Urins, spezifische Gewichte über 1020 lassen das Bestehen einer echten Urämie fast mit Sicherheit ausschliessen.

Besonderes Interesse haben wir der *Neuroretinitis albuminurica* gewidmet, einer seit langer Zeit wegen ihrer ominösen Bedeutung gefürchteten Komplikation der Nierenerkrankungen. Sie ist bekanntlich eine häufige Begleiterscheinung der Azotämie, wir fanden sie im Endstadium der chronischen Glomerulonephritis (sekundäre Schrumpfniere) und im malignen Stadium der Nierensklerose (Arteriolosklerosis progressa, genuine Schrumpfniere) in etwa 50 % der Fälle, doch war ihr Auftreten keineswegs immer an die höheren Grade der Azotämie gebunden. Die ungünstige Prognose der Augenhintergrunderkrankung ist im Wesen der begleitenden Azotämie begründet. Erheblich viel seltner kommt die ausgesprochne Neuroretinitis albuminurica bei der akuten Glomerulonephritis vor, wo wir sie unter annähernd 500 Fällen nur 5 mal sahen. Bei der akuten Glomerulonephritis kommt auch dieser Augenaffektion keine irgendwelche prognostische Bedeutung für den gesamten Krankheitsverlauf zu, da hier Augenhintergrunds- und Nierenerkrankung vollkommen unabhängig von einander verlaufen können. Die Augenhintergrunderkrankung kann völlig abheilen und die Nephritis später doch durch Azotämie zum Tode führen, anderseits kann auch die Nierenerkrankung in völlige Heilung, die Retinaerkrankung in schwere irrepar-



able Störungen, ev. völlige Erblindung, übergehen. Im Gegensatz zu unsern früheren Mitteilungen müssen wir heute schliesslich noch hervorheben, dass wir, abgesehen von einigen Übergangsfällen von benigner zu maligner Sklerose, die Neuroretinitis 6 mal auch *bei reiner benigner Sklerose* (Arteriolosklerosis initialis) d. h. bei völlig intakter Nierenfunktion beobachtet haben. Einige dieser Fälle sind im Verlauf von einigen Monaten in das maligne Stadium übergegangen, andere zeigten nach 1—2 jähriger Nachuntersuchung noch intakte Nierenfunktion. *Die üble prognostische Bedeutung, die der Neuroretinitis albuminurica zugeschrieben wird, muss also nach unsern eignen Erfahrungen erheblich eingeschränkt werden.* Sie trifft nicht zu für die akute Glomerulonephritis und braucht nicht zu gelten für die benigne Sklerose. Das Bestehen einer Azotämie, oder der Grad und Verlauf derselben orientiert uns demnach besser über das Schicksal der Kranken als das Vorhandensein oder Fehlen einer Neuroretinitis. Bei reinen Nephrosen, bei Amyloidnephrosen und im Dauerstadium der chronischen Glomerulonephritis haben wir eine Neuroretinitis albuminurica nie beobachtet.

Die *Ursache der Neuroretinitis* ist noch nicht völlig geklärt. Sie mit der *Hypercholesterinämie* in ätiologischen Zusammenhang zu bringen, wie es die Schule CHAUFFARDS will, ist unseres Erachtens schon deshalb misslich, weil wir die Netzhauterkrankung bei den reinen Nephrosen, die die höchsten Grade von Hypercholesterinämie aufweisen, nie finden. VOLHARD betont, dass sich die Retinaveränderung nur bei erheblichen Graden der Hypertonie findet und führt sie auf eine lokale Ischämie der Retina (entsprechend seiner Auffassung von der lokalen Ischämie der Glomeruli bei akuter Glomerulonephritis und maligner Sklerose) zurück. Dem widersprechen aber Nachuntersuchungen von HANSSEN und KNACK (Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde 59, 1917), die an der Retina echte Entzündungsprozesse fanden, die nicht durch reine Ischämie hervorgerufen sein können. Auch unsere eignen klinischen Erfahrungen stehen mit der VOLHARDSchen Auffassung nicht im Einklang, denn wir fanden die Neuroretinitis keineswegs nur bei besonders hohen Blutdruckwerten und haben sie anderseits bei exzessiv hohen vermisst. Wir haben früher die Augenhintergrundsveränderung mit der *Azotämie* in Zusammenhang gebracht, können aber diese Ansicht nicht mehr uneingeschränkt

aufrecht erhalten, nachdem wir uns von dem, wenn auch selten, Vorkommen der Neuroretinitis albuminurica bei der benignen Sklerose überzeugt haben. Möglicherweise kommen verschiedene Ursachen für das Zustandekommen der Erkrankung in Frage.

Der *Urinbefund* spielt heute in der Beurteilung der Nierenkrankheiten, die uns hier beschäftigen, eine verhältnismässig untergeordnete Rolle, jedenfalls tritt seine Bedeutung gegenüber der später zu besprechenden Funktionsprüfung erheblich zurück. Die *Farbe des Urins* kann uns, abgesehen von dem Nachweis einer etwa vorhandenen Hämaturie, über das Konzentrationsvermögen der Niere eine gewisse Auskunft insofern geben, als hochgestellter Urin eine gute Konzentrationsfähigkeit der Nieren beweist, die dauernde Entleerung eines hellgelben Urins eine schwerer Konzentrationschädigung wahrscheinlich macht, wenn nicht die Flüssigkeitszufuhr sehr reichlich ist oder Ödeme ausgeschwemmt werden. Der *Eiweissgehalt* ist natürlich von Bedeutung, weil er uns überhaupt auf das Bestehen einer Nierenerkrankung aufmerksam macht. Doch kommt eine Albuminurie auch sonst vor und kann, wie schon betont, bei manchen Nierenaffektionen fehlen. Ein hoher Eiweissgehalt (über 6—10 pro mille) beweist meist eine erhebliche Beteiligung der Tubuli, bei der malignen Sklerose pflegt ferner die Albuminurie beträchtlicher zu sein als bei der benignen, wo sie, ausser bei starker kardialer Dekompensation, meist unter oder bis 1 pro mille beträgt. Die Schwere der Nierenerkrankung lässt sich aber nicht einfach nach der Menge des ausgeschiedenen Eiweiss beurteilen, denn eine reine Nephrose, die eine relativ gute Prognose quoad sanationem hat, kann mit einer Albuminurie von 20—30 pro mille einhergehen, während eine in kurzer Zeit durch Azotämie zu Tode führende akute Glomerulonephritis nicht mehr als 1—2 pro mille Albumen im Urin aufzuweisen braucht. In allen Fällen von abheilender Nephritis wird natürlich das Abnehmen oder Schwinden der Albuminurie ein Fingerzeig für den Rückgang oder die Heilung der Nierenerkrankung sein. Aber auch in solchen Fällen hat uns bei schon völlig oder bis auf Spuren geschwundener Albuminurie eine noch zurückgebliebene Funktionsstörung oder Blutdrucksteigerung zuweilen davon überzeugt, dass der Krankheitsprozess in der Niere noch nicht abgelaufen war.



Die *Hämaturie* ist insofern von diagnostischer Bedeutung als sie uns eine, meist akute Erkrankung der Glomeruli anzeigt. Extrarenale Blutungen, sowie solche durch Tuberkulose, Infarkte, Konkreme oder Tumoren der Niere müssen natürlich differentialdiagnostisch ausgeschlossen sein. Aber auch hier muss, wie bei der Albuminurie, betont werden, dass uns nicht die Schwere der Hämaturie sondern der Grad der Funktionsstörung beweisend für die Schwere der Glomeruluserkrankung ist. Dass die Hämaturie bei der akuten Glomerulonephritis vorübergehend fehlen oder nur sehr gering sein kann, wurde bereits erwähnt; es kommt das besonders häufig im Beginn der Erkrankung vor und dürfte in der völligen Undurchlässigkeit der Glomeruli für den Blutstrom seinen Grund haben. Tritt in solchen Fällen dann im weiteren Verlauf eine Hämaturie auf, so kann dies ein Anzeichen dafür sein, dass die Glomerulospassage wieder frei geworden ist, und es wäre daher ein schwerer Fehler, nun ohne weiteres aus der stärkeren Blutbeimengung des Harns auf eine Verschlimmerung der Nierenerkrankung zu schliessen.

Auch der *Sedimentbefund* lässt im Allgemeinen keine wesentlichen Rückschlüsse auf Art und Schwere der Nierenerkrankung zu. Das Auftreten von Cylindern ist kein Beweis für eine »Nephritis«, diese finden sich auch z. B. bei Stauungsnieren, und auch der Grad der Cylindrurie ist verhältnismässig belanglos. Er kann bei der infektiösen oder toxischen Cylindrurie, die den leichtesten Grad der Nierenreizung darstellt, oft sehr erheblich sein, während wir oft bei schweren chronischen Azotämieen nur ganz vereinzelte Cylinder fanden. Aus einer noch so erheblichen Cylindrurie lässt sich also nicht auf eine schwere Nierenerkrankung schliessen. Besonders spärlich pflegt der Sedimentbefund bei Nephrosen, selbst bei schweren, zu sein, bei denen man aber meist, worauf vor allem MUNK (Zeitschrift f. klein. Med. B. 78) hingewiesen hat, doppelbrechende Substanzen, teils frei, teils in Epithelien eingelagert, mit dem Polarisationsmikroskop nachweisen kann. Verfettete Nierenepithelien deuten natürlich, wenn sie sich als solche identifizieren lassen, ebenfalls auf degenerative Prozesse am Tubulusepithel hin. Eine geringe Vermehrung der Leukocyten in Harnsediment lässt überhaupt keine diagnostischen Schlüsse zu.

Wie auf allen Gebieten der inneren Medizin so hat insbe-

sondere auf dem der Nierenerkrankungen mehr und mehr die rein *deskriptiv-anatomische Betrachtungsweise der funktionell-physiologischen* Platz gemacht. Die pathologische Physiologie, die ja für die praktische Medizin von ungleich grösserer Bedeutung ist als die pathologische Anatomie, hat hauptsächlich in der Pathologie derjenigen Organe ihre Triumphe gefeiert, für die gute funktionelle Untersuchungsmethoden zur Verfügung standen oder ausgearbeitet wurden. Dass wir eine solche, weitgehenden Ansprüchen genügende Methodik für die Niere besitzen, soll nunmehr gezeigt werden. Eine gute *Funktionsprüfungsmethode* kann uns z. B. durch Überlastung der physiologischen Funktion oder der Teilfunktionen eines Organs darüber orientieren, wie dieses der Bewältigung erhöhter Ansprüche gewachsen ist. Kennen wir die Reaktion des gesunden Organs auf die Belastung, so kann uns die des kranken den Grad der Funktionsstörung anzeigen, und bei Störung von Teilfunktionen kann uns die gesonderte Belastung dieser tiefere Einblicke in die Art des Funktionsausfalls gestatten und damit auch wichtige therapeutische Fingerzeige geben. Von erheblich geringerem praktischen Wert sind Prüfungsmethoden, die zeigen sollen, wie sich ein Organ mit der Bewältigung einer Arbeit abfindet, die von der ihm im normalen täglichen Leben zugemuteten nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ abweicht. Solche, gewissermassen *unphysiologische Untersuchungsmethoden* der Nierenfunktionsprüfung sind die *Ausscheidungsprüfungen körperfremder Stoffe, wie Methylenblau, Indigkarmin, Ferrocyan, Phenolsulfonphthalein, Jod, Laktose* u. s. w. Die Ausscheidungsverzögerung dieser Substanzen lässt zwar, soweit nicht extrarenale Retentionen in Frage kommen, ein gewisses Urteil über die Schädigung der Gesamtfunktion der Niere zu, doch erlaubt sie keinen Schluss auf Art und Ort der Funktionsstörung. Diese Einschränkung gilt auch für Jod und Laktose, denn die Untersuchungen von VOLHARD sowohl als unsere eignen haben gezeigt, dass sich die Hoffnungen SCHLAYERS, durch Jod die Tubulus-, durch Laktose die Glomerulusfunktion isoliert prüfen zu können, nicht erfüllt haben.

*Die wichtigste physiologische Funktion der Niere ist die Wasserausscheidung, sodann die Konzentration der im Wasser gelösten Molen, von denen bisher der Stickstoff und das Chlor am genauesten studiert sind. Lebensbedrohend ist ausschlies-*

slich die *N-Retention*, während grosse Mengen Wasser und Chloride im Körper retiniert werden können, ohne das Weiterbestehen des Individuums zu gefährden.

Ein *völliges Versagen der Wasserausscheidung* durch die Nieren wird beobachtet bei schwerster akuter Glomerulonephritis und bei schweren Vergiftungen, z. B. durch Quecksilber oder Oxalsäure. Eine ohne weiteres wahrnehmbare *Abnahme der Wasserausscheidung* findet sich häufig bei schwerer akuter Glomerulonephritis, ebenso in den allerletzten Stadien aller insuffizienten Schrumpfnieren. Aber auch bei leichteren Formen von akuter Glomerulonephritis und im polyurischen Stadium der Schrumpfnieren kann man mittels einer Wasserüberlastung häufig nachweisen, dass trotz guter Wasserausscheidung das *Wasserausscheidungsvermögen der Nieren* erheblich gelitten hat. Die Wasserbelastung nehmen wir in Form des VOLHARDschen *Wasserversuchs* (W. V.) vor: Der Kranke erhält morgens nüchtern 1500 ccm Wasser in Form von dünnem Tee oder Citronenlimonade, die er im Verlauf einer halben Stunde zu trinken hat. Nach Beendigung des Trinkens muss er alle halbe Stunde bis Stunde Urin lassen, die einzelnen Urinportionen werden gemessen und gewogen. Die gesunde Niere scheidet die 1 1/2 Liter Flüssigkeit innerhalb 4 Stunden komplett aus, und zwar zum grössten Teil schon innerhalb der ersten 2 Stunden, sodass die stündlichen oder halbstündlichen Urinportionen in der ersten Hälfte des Versuchs erheblich grösser sind als in der 2. Hälfte. Dabei wird der Urin normalerweise stark verdünnt, die spezifischen Gewichte sinken bis 1001 und darunter. Bei leichter Störung der Wasserausscheidungsfunktion kann der W. V. »überschiessend« ausfallen, d. h. es werden in 4 Stunden statt der genossenen 1500 ccm 1750—2500 ccm ausgeschieden (Überempfindlichkeit der Niere). Bei schweren Störungen des Wasserausscheidungsvermögens beträgt die in 4 Stunden ausgeschiedene Urinmenge weniger als 1500 ccm, sie kann bis auf 100 ccm herabgehen, und die spezifischen Gewichte sinken nicht so tief, sondern bleiben in schweren Fällen um 1011, d. h. auf der Höhe der Blutkonzentration, fixiert. Der Widerspruch, der scheinbar in der Tatsache liegt, dass die Schrumpfniere trotz der täglich produzierten grossen Urinmengen beim W. V. schlechtes Wasserausscheidungsvermögen zeigt, ist so zu erklären, dass solche Nieren bereits mit aller Reservekraft, Tag und Nacht gleichmäs-

sig arbeiten und schon das Maximum dessen leisten, wozu sie überhaupt noch fähig sind; auf eine Mehrbelastung fehlt infolgedessen jede Reaktion. Für die Beurteilung des W. V. ist es nun häufig wichtig, nicht nur die in 4 Stunden ausgeschiedne Urinmenge, sondern die gesamte Tagesmenge im Vergleich zu der vorausgehenden und folgenden Tage zu messen. Denn in manchen Fällen gelingt es der Niere, noch später, vor allem nachts, der Mehrbelastung Herr zu werden, und ein solches Verhalten wirft natürlich ein besseres Licht auf ihr Wasserausscheidungsvermögen, als wenn sie die gesamte Flüssigkeitszulage retiniert. Wir gehen deswegen bei der Anstellung des W. V. noch über die von VOLHARD gegebenen Vorschriften hinaus, in dem wir den Kranken mehrere Tage vor und nach dem W. V. täglich morgens nüchtern wägen — die Wage gestattet bekanntlich den besten Einblick in den Wasserhaushalt des Körpers — und ihm an diesen Tagen eine mittlere Flüssigkeitsmenge von gegen 2 Liter Gesamtflüssigkeit (einschliesslich Suppen, Gemüse u. s. w.) reichen, um die Wasserdepots des Körpers auf ein mittleres Niveau einzustellen. Führt man den W. V. in dieser Weise bei akuten Glomerulonephritiden und Schrumpfnieren durch, so wird man häufig in der Lage sein, Störungen der Wasserausscheidung festzustellen, die man bei einfachem Vergleich der Flüssigkeitszufuhr und der Urinmengen nicht vermuten konnte.

Wir haben bei der Besprechung von Störungen des Wasserausscheidungsvermögens eine Nierenerkrankung bisher ganz ausser Acht gelassen, bei der die Störung dieser Funktion anscheinend ganz im Vordergrund des klinischen Bildes steht, nämlich die Nephrose mit ihren oft gewaltigen und schwer zu bekämpfenden Flüssigkeitssammlungen im Unterhautzellgewebe und den serösen Höhlen. Wir haben von dieser Wasserretention deshalb bisher nicht gesprochen, weil wir alle Veranlassung haben anzunehmen, dass die Niere oder ihr Wasserausscheidungsvermögen an dieser Retention nicht Schuld sind, dass diese vielmehr durch *extrarenale* Ursachen bedingt sind. Über den Mechanismus dieser extrarenalen Retention besteht allerdings noch keine völlige Klarheit. Während M. H. FISCHER die vielfach bestrittne Ansicht vertritt, dass das Zustandekommen der Ödeme auf einer *vermehrten Wasserbindung der Gewebe* beruht, macht VOLHARD eine *gesteigerte Wasserdurchlässigkeit der peripheren Gefässe* und eine *herabgesetzte*



*Resorptionsfähigkeit der Blut- und Lymphbahnen* (Kapillarinsuffizienz) dafür verantwortlich. Andre Autoren wieder gehen von der von STRAUSS und WIDAL zuerst festgestellten ödemsteigernden Wirkung des Chlornatrium aus und sehen in der *Salzretention* — sei es dass diese, wie wir mit VOLHARD annehmen geneigt sind, extrarenal durch vermehrte periphere Gefässdurchlässigkeit zustande komme, sei es dass die Niere, wie v. MONAKOW meint, in ihrer NaCl-Ausscheidungsfunktion gelitten habe — das primäre und halten die *Wasserretention für eine sekundäre Folge der Salzretention*. Welche dieser Anschauungen auch das Richtige treffen mag, so viel ist sicher, dass die Wasserretention bei der tubulären Nierenerkrankung nicht die Folge eines geschädigten Wasserausscheidungsvermögens der Niere ist. Diese Tatsache wird besonders schlagend durch einen Versuch von MAGNUS-ALSLEBEN (Münch. med. Wochenschr. 1914, 38) bewiesen, der zeigte, dass in einem solchen Falle *die per os zugeführte Flüssigkeit fast völlig retiniert* wird, weil sie zum grössten Teil garnicht bis zu den Nieren gelangt, sondern ins Unterhautzellgewebe vorher abfließt, während die gleiche Flüssigkeitsmenge *intravenös injiziert vollständig zur Ausscheidung gelangt*. Ähnliches gilt für Herzdekompensierte Kranke, bei denen die schlechte Wasserausscheidung gleichfalls nicht auf Rechnung der Nieren, sondern auf die des Herzens zu setzen ist. Darum ist es erforderlich, sich bei der Anstellung und Beurteilung eines W. V. stets die Frage vorzulegen, ob *extrarenale Wasserretention* in Spiele sein und ein *schlechtes Wasserausscheidungsvermögen der Niere vortäuschen kann*.

Von dem *Konzentrationsvermögen der Niere* kann die Bestimmung des spezifischen Gewichts in den spontan gelassenen Urinportionen ein Bild geben; wenn es 1025 oder darüber beträgt, ist der Schluss auf eine gute Kontrationsfähigkeit berechtigt. In Fällen, bei denen spontan so hohe spezifische Gewichte nicht vorkommen, kann man sie zu erzwingen suchen, indem man den *Konzentrationsversuch* (K. V.) nach VOLHARD anstellt: Der Kranke erhält 24 Stunden lang Trockendiät, d. h. eine Kost, die reichlich Molen aber nur 400—500 ccm Gesamtflüssigkeit enthält; die spontan gelassenen einzelnen Urinportionen werden gemessen und gewogen. Wir pflegen auch beim K. V. den Kranken einige Tage vorher und nachher täglich nüchtern zu wägen und eine nicht zu grosse Flüssig-



keitmenge ( $1\frac{1}{2}$ —2 Liter Gesamtflüssigkeit am Tag) zu geben, um den Wasservorrat des Körpers nicht zu gross zu gestalten. Ein Nierengesunder liefert nun beim K. V. kleine Urinmengen, in denen das spezifische Gewicht bald auf 1025—1030 und darüber steigt; das Körpergewicht sinkt nicht oder nur wenig. Bei Störung des Konzentrationsvermögens, z. B. bei einer insuffizienten Schrumpfniere, sind die ausgeschiednen Urinmengen nicht wesentlich niedriger als an den Vortagen, die spezifischen Gewichte bleiben um 1011 fixiert oder steigen nur wenig bis 1016—1018 an, der Kranke klagt über heftigsten Durst, und das Körpergewicht ist am folgenden Tage um mehr als 1 kg. gesunken, ein Beweis dafür, dass der Körper alles irgendwie disponible Wasser zur Verfügung gestellt hat, um die angehäuften Schlacken mittels einer möglichst grossen Wasserdiurese wieder zu entfernen, oder auf diese Weise einer Anhäufung derselben vorzubeugen. Der K. V. kann nicht angestellt werden, oder gestattet wenigstens keinen Rückschluss auf das Konzentrationsvermögen der Niere, im Stadium der Ödemausschwemmung, da in diesem Zustand die grossen ausgeschiednen Wassermengen eine Molekularkonzentration unmöglich machen. In den letzten Jahren bereiten die Ernährungsverhältnisse in Deutschland der Anstellung des K. V. gewisse Schwierigkeiten, da die grösstenteils aus Suppen, Breien und Gemüsen bestehende, also sehr wasserreiche Kost die zulässige Flüssigkeitsmenge häufig überschreitet. So sehen wir jetzt auch bei Nierengesunden häufig beim K. V. nur spezifische Gewichte von 1025 erreichen, während bis zum Jahre 1916 solche bis 1035 und darüber nichts Ungewöhnliches waren.

Das Konzentrationsvermögen kann geschädigt sein bei der akuten Glomerulonephritis und ist es regelmässig im Insuffizienzstadium der chronischen Glomerulonephritis und im malignen Stadium der Nierensklerose. Bei den beiden letzteren Erkrankungen ist ja der helle, urochromarme (STEPP) Urin seit Alters her pathognomonisch. Bei der reinen Nephrose mit Ausnahme der Amyloidschrumpfniere und der nephrotischen Schrumpfniere) sowie im Dauerstadium der chronischen Glomerulonephritis ist das Konzentrationsvermögen ausnahmslos intakt, im benignen Stadium der Nierensklerose nicht oder nur unwesentlich geschädigt.

Weitere »physiologische« Funktionsprüfungen der Niere sind

N- und NaCl-Belastungen, doch haben dieselben nach unseren Erfahrungen geringere Bedeutung als die vorher genannten. Die Mehrbelastung mit diesen Stoffen kann zu einer ungenügenden Ausscheidung führen, wenn die zur Verfügung stehende Wassermenge zu gering ist, dann wird dieser Funktionsausfall schon durch den W. V. manifest, oder wenn das Konzentrationsvermögen der Niere für diese Substanzen gelitten hat, was meist schon der schlechte Ausfall des K. V. anzeigt. Es ist allerdings möglich, dass in manchen Fällen insbesondere von akuter Glomerulonephritis eine *isolierte Konzentrations-schädigung* für N oder für NaCl besteht, und in solchen Fällen ist die Belastung mit beiden Stoffen zur Prüfung des Funktionsausfalls erforderlich. Während für die Vornahme des W. V. und K. V. eine Waage, ein Messglas und ein Aräometer genügen, ist aber für die Anstellung dieser Versuche schon ein weiteres chemisches Instrumentarium erforderlich. Der Kranke muss eine Diät von gleichbleibendem N-, NaCl- und Wassergehalt erhalten, bis die tägliche N- und NaCl-Ausscheidung annähernd konstant ist; dann werden zu dieser Kost in einem Zwischenraum von einigen Tagen 10 g NaCl und 20 g Urea zugelegt. Nun kommt es darauf an, ob diese Zulagen komplett ausgeschieden werden, mehr noch darauf wie hoch die N- bzw. NaCl-Konzentration im Urin steigt. Eine schlechte Gesamtausscheidung kann ja, wie betont, in einem schlechten Wasserausscheidungsvermögen begründet sein und ist ausserdem abhängig von dem N-bezw. NaCl-Gehalt der Nahrung. Ist eine Niere imstande, gerade noch 15 g NaCl pro die bei der gereichten Flüssigkeitsmenge auszuschcheiden, so wird sie eine NaCl-Zulage von 10 g bei einem NaCl-Gehalt der Nahrung von 5 g komplett ausscheiden, bei einem Nahrungsgehalt von 10 g NaCl aber die Hälfte der Zulage retinieren. Ferner ist die schon erwähnte extrarenale NaCl-Retention zu berücksichtigen. Man wird im allgemeinen von einer Schädigung des NaCl- oder N-Ausscheidungsvermögens dann sprechen können, wenn extrarenale Retention ausgeschlossen werden kann, wenn die gesamten Zulagen nicht vollständig ausgeschieden und keine stärkere N- oder NaCl-Konzentrationen im Urin erzielt werden.

Eine kombinierte Prüfung der N-, NaCl- und Wasserausscheidung und des Konzentrationsvermögens beabsichtigt die »*Probemahlzeit*« von HEDINGER und SCHLAYER, bei der nach

Zufuhr einer Kost von bestimmten N-, NaCl- und Wassergehalt die Ausscheidung dieser Stoffe im Urin festgestellt wird.

Ist die Ausscheidung des Stickstoffs oder der Chloride ungenügend, so findet eine Anhäufung derselben im Körper statt. Die NaCl-Retention kann mit Wasserretention in Form von Ödemen und Transsudaten (meist bei der extrarenalen Retention) einhergehen, sie kann aber auch ohne diese verlaufen. Im letzteren Falle häuft sich das NaCl in verschiedenen Körpergeweben an. Mit dieser »*trocknen Chlorretention*» haben sich mehrere Arbeiten von SIRAUSS und seinen Schülern befasst, die ergaben, dass besonders die Haut in solchen Fällen eine erhebliche Chloridanreicherung erfahren kann. Über schädliche Folgen einer solchen trocknen Chlorretention für den Organismus ist bisher nichts bekannt.

Ganz anders steht es mit der *N-Retention*, die von einer gewissen Höhe ab unter den Erscheinungen der echten Urämie zum Tode führt. Der retinierte N besteht aus einer grossen Zahl von Einzelsubstanzen, die gewöhnlich unter dem Namen »*Rest-N*» zusammengefasst werden, und von denen bisher der HARNSTOFF, *Ammoniak*, *Harnsäure*, *Kreatin*, *Kreatinin*, *Indikan*, *Urorosein* und die *Aminosäuren* genauer studiert sind. Der *Rest-C*, d. i. der C-Gehalt des enteweissten Blutes, ist neuerdings von STEPP untersucht worden, hat aber bisher für die Nierenpathologie keine Bedeutung gewonnen. Wir haben uns besonders neben dem Studium des Gesamt-Rest-N mit dem des HARNSTOFFS, Kreatinins, Indikans, Uroroseins und der Aminosäuren befasst.

Den *Rest-N* haben wir nach der Enteiweissung des Blutes oder Serums mit der gleichen Menge 20 % Trichloressigsäure nach KJELDAHL bestimmt, den HARNSTOFF nach dem in der französischen Klinik üblichen Bromlauge-Verfahren von AMBARD-HALLION, das *Kreatinin* nach der von FOLIN ausgearbeiteten Methode, das *Indikan* nach einem eignen sich auf die qualitative Indikanbestimmung von JOLLES stützenden Verfahren und den *Aminosäure-N* mittels Formoltitration nach Enteiweissung durch Uranylazetat.

*Eine Erhöhung des Rest-N und seiner Bestandteil im Blute ist nicht mit einer Niereninsuffizienz identisch!* Eine solche Schlackenvermehrung kann zustande kommen, wenn die Schlackenbildung stark gesteigert ist, z. B. bei akuter Leberatrophie und Phosphorvergiftung, im Lösungsstadium der Pneumonie,

oder wenn die Schlackenausfuhr gehindert ist. Eine solche Ausscheidungsstörung kann auch ohne schwerere Nierenerkrankung zustande kommen, beispielsweise bei schwerer Herzinsuffizienz, bei hochgradiger Blutdrucksenkung, bei Moribunden, bei Erschwerung des Harnabflusses aus der Blase (v. MONAKOW) (jedoch erreicht dabei die Rest-N-Erhöhung meist nur mässige Grade), und auch dann, wenn der Niere nicht genügend Flüssigkeit zur Verfügung steht, wie bei schweren Durchfällen (Cholera). Bei Nierenkranken findet sich eine Rest-N-Erhöhung bei jeder Form der Anurie, bei Sublimatvergiftungen, bei der akuten Glomerulonephritis, im Insuffizienzstadium der chronischen Glomerulonephritis, im malignen Stadium der Nierensklerose sowie bei allen andern Formen der insuffizienten Schrumpfniere.

Der normale *Rest-N-Spiegel des Blutes* beträgt 0,20—0,40 g pro mille. Beim Anstieg der Schlackenretention im Blut ändert sich die Zusammensetzung des Rest-N-Komplexes. Wie schon französische Autoren (cf. WEILL, L'Azotémie, Paris 1913) gezeigt haben, und wie wir an unserm grossen Material von über 2,000 Einzelbestimmungen bestätigen können, nimmt der Harnstoff (bezw. der als Harnstoff berechnete Bromlauge-N), dessen N normalerweise etwa 45—60 % des Rest-N ausmacht, nicht nur absolut sondern auch relativ zu, so dass sein N-Anteil am Gesamt-Rest-N bis über 90 % steigen kann. Das *Blutkreatinin*, um dessen Erforschung besonders unter normalen Verhältnissen sich FEIGL verdient gemacht hat, liegt beim Gesunden meist zwischen 5 und 20 mg pro mille. Es kann ebenfalls auch bei Nierengesunden erhöht sein, vor allem bei schweren Lebererkrankungen und bei schweren Diabetikern dicht vor oder im Coma, wo wir Werte bis zu 67 mg pro mille fanden. Unsere Erfahrungen über das Blutkreatinin basieren auf über 1,500 Einzeluntersuchungen. Der *Indikanspiegel des Blutes* liegt normalerweise zwischen 0,28 und 0,82 mg pro mille, doch sind Werte über 0,64 mg verhältnismässig selten. Da jedoch die Indikanbildung und damit auch die Höhe der Indikanämie in erster Linie von der Darmfäulnis abhängig ist, kann es nicht Wunder nehmen, dass auch bei leichteren Störungen der Darmtätigkeit Indikanwerte von 1,3 oder selbst 1,6 mg pro mille im Blut gefunden werden. Bei stark gesteigerter Indikanbildung, z. B. bei Ileus, oder bei schweren eitrigen und jauchigen Prozessen, haben wir selbst doppelt so hohe Zahlen, auch bei völ-



lig intakter Niere beobachtet. Derartige Erkrankungen lassen sich aber differentialdiagnostisch meist leicht ausschliessen. Sind solche zu stark vermehrter Indikanbildung führende Prozesse nicht vorhanden, so betrachten wir Indikanwerte über 1,3 mg pro mille als pathognomonisch für eine renale Insuffizienz. Die Zahl unsere Indikanuntersuchungen im Blut übersteigt 1.600.

Die *Erhöhung des Blutkreatinins* setzt nach unsern Erfahrungen meist verhältnismässig spät ein, wenn der Blutharnstoff schon eine beträchtliche Höhe erreicht hat, und fällt bei abheilenden Azotämieen schon vor dem Harnstoff wieder zur Norm ab. Das *Blutindikan* steigt meist — wie im Gegensatz zu den Angaben von HAAS besonders hervorgehoben werden soll — noch später als das Kretinin an und sinkt auch vor diesem wieder ab. Die Erhöhung des Blutkreatinins und des Blutindikans pflegt bei *akuten Azotämieen* verhältnismässig, im Vergleich zum Harnstoff oder Rest-N, nur gering zu sein, während *chronische Azotämieen* bei verhältnismässig geringer Harnstoff- oder Rest-N-Erhöhung nicht selten beträchtliche Hyperkreatininämieen und Hyperindikanämieen zeigen. Initiale, präazotämische Indikan- und Kreatinin-Erhöhrungen sind bei akuten Azotämieen sehr selten, bei chronischen etwas häufiger. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden die akuten nekrotisierenden Nephrosen (Sublimatniere), bei denen Blutkreatinin und Indikan verhältnismässig früh und hoch ansteigen. Die von HAAS vertretene Anschauung, nach der die Indikanerhöhung im Blut der des Gesamt-Rest-N stets voraufgeht, und nach der der Nachweis der Hyperindikanämie ein feineres Reagens auf beginnende Niereninsuffizienz sein soll als der der Azotämie, haben wir von vornherein auf Grund unseres älteren und grösseren Materials bestritten und müssen sie auch heute als unzutreffend bezeichnen.

Die *höchsten* von uns beobachten *Rest-N-Werte* betragen gegen 4 g pro mille. Als *höchste Harnstoffwerte* fanden wir bei moribunden Azotämikern früher meist 5—6 g, in einzelnen Fällen sogar über 7 g pro mille. In den letzten Jahren sahen wir diese ganz hohen Harnstoff- und Rest-N-Werte sehr selten, eine Beobachtung, die wir mit der Eiweissunterernährung unserer Bevölkerung in Zusammenhang bringen möchten. Die *höchsten Kreatininwerte*, die wir sahen, betrugen um 350 mg, die *höchsten Indikanwerte* 64 mg pro



mille. Das Verhältnis vom Maximalwert zum Normalmittelwert beträgt demnach für den Rest-N etwa 16, für den Harnstoff etwa 26, für das Kreatinin etwa 23 und für das Indikan 120. Diese Zahlen besagen, dass der *Rest-N* die geringste Vermehrung über die Norm erfahren kann, das Indikan die bei weitem höchste, während Harnstoff und Kreatinin sich etwa in der Mitte befinden.

Die klinische Bedeutung der Indikan- und Kreatininbestimmung im Blut Nierenkranker beruht nach unserer Ansicht in der relativen Höhe der Hyperindikanämie und Hyperkreatininämie im Vergleich zu der Erhöhung des Harnstoffs bzw. Rest-N. Zunächst sei an die schon hervorgehobne Differenz zwischen akuten und chronischen Azotämieen erinnert. Aus verhältnismässig hoher Hyperkreatininämie oder Hyperindikanämie bei niedrigem Harnstoff und Rest-N lässt sich häufig, wenn Anamnese und klinischer Befund im Stich lassen, eine chronische Azotämie diagnostizieren, aus dem umgekehrten Verhalten eine akute. So sahen wir kürzlich eine Patientin, die schon seit längerer Zeit über die Beschwerden einer benignen Sklerose klagte und nun eine akute bzw. subakute Verschlimmerung mit einer Azotämie von 1,5—2,0 g Harnstoff pro mille aufwies. Man konnte im Zweifel sein, ob es sich um eine der benignen Sklerose aufgepfropfte akute Glomerulonephritis handelte oder um den Übergang in das maligne Stadium der Nierensklerose, da eine nennenswerte Hämaturie nicht bestand. Die verhältnismässig niedrigen, die Norm eben übersteigenden Kreatinin- und Indikanwerte veranlassten uns zu der ersteren Annahme, und die Sektion bestätigte deren Richtigkeit.

Ferner kommt der *Indikan- und Kreatininbestimmung im Blut* eine erhebliche prognostische Bedeutung zu, insofern als hohe Indikan- und Kreatininwerte bei niedrigen Harnstoffwerten eine ungünstigere Prognose geben als bei dem umgekehrten Verhalten. Es ist nun ausserordentlich schwer, genaue Angaben über die gewissermassen normalen einander entsprechenden Harnstoffwerte einerseits und Indikan- bzw. Kreatininwerte andererseits zu geben, weil dieser Vergleich und seine Beurteilung mehr Sache der persönlichen Erfahrung ist. Um aber den mit dieser Materie weniger Vertrauten einen ungefähren Anhaltspunkt zu geben, haben wir in der folgenden Tabelle die Kreatinin- und Indikanwerte zusammengestellt, die gewöhnlich, bei akuten und bei chronischen Azotämieen,

bestimmten Harnstoffwerten entsprechen, möchten aber ausdrücklich betonen, dass einer solchen schematischen Zusammenstellung nur eine relative Richtigkeit zukommt, und dass sie nur zu einer oberflächen ersten Orientierung dienen kann.

### Tabelle.

Bei Blutharnstoffwerten von  
durchschnittlich . . . . . 0,4—1,0    1,0—2,0    2,0—3,0    über 3,0 pro mille.

#### a k u t e A z o t ä m i e e n

Blutkreatinin . . . . . 5,0—20    15—50    20—100    100—200

Blutindikan . . . . . 0,3—1,3    0,8—1,3    0,8—6,4    1,3—6,4

#### c h r o n i s c h e A z o t ä m i e e n

Blutkreatinin . . . . . 5,0—50    20—100    50—200    200—300

Blutindikan . . . . . 0,64—2,6    1,3—6,4    2,6—12,8    6,4—32

Über die *Genese der Hyperindikanämie* sind die Ansichten noch geteilt. Die Erhöhung des Blutindikans ist, wie schon gesagt, häufig erheblich stärker als die der andern Rest-N-Komponenten, sodass Zweifel darüber berechtigt sind, ob diese starke Indikanvermehrung ausschliesslich Folge einer vermehrten Indikanretention ist. Versuche, die wir an mit Sublimat, Chrom und Uran vergifteten Kaninchen vornahmen, lassen es vielmehr wahrscheinlicher erscheinen, dass bei dem toxischen Eiweisszerfall, der bei solchen Tieren eintritt, und den wir kürzlich bei einem mit Sublimat vergifteten Kaninchen zahlenmässig beweisen konnten, eine qualitativ abgeartete Zersetzung des Eiweiss stattfindet, sodass nicht oder nicht nur die normalen Eiweisspaltprodukte auftreten, sondern auch Indikan als intermediäres Eiweissabbauprodukt gebildet wird. Dass in solchen Fällen tatsächlich eine vermehrte Indikanbildung verliert, haben unsere Versuche schon früher wahrscheinlich gemacht und kürzlich strikte bewiesen. So hätten wir also nach unserer Auffassung das *Zustandekommen der azotämischen Hyperindikanämie* so zu erklären, dass *erstens eine vermehrte Retention des physiologisch im Darmkanal gebildeten Indikans vorliegt, und zweitens, wenigstens in den Fällen mit sehr hoher Hyperindikanämie, eine pathologische intermediäre vermehrte Indikanbildung bei dem toxischen Eiweisszerfall hinzutritt, der durch die Harnstoffanhäufung im Körper hervorgerufen wird.*

Bei starken Azotämien und vor allem Hyperindikanämien haben wir häufig eine rosa bis weinrote Färbung des mit Trichloressigsäure enteiweissten Blutes nach kurzen Stehen festgestellt. Die nähere chemische und spektroskopische Untersuchung dieses Farbstoffs hat uns ergeben, dass er zur Gruppe des *Uroroseins* gehört. Er findet sich im Harn bei verschiedenen Krankheiten aber auch bei Gesunden, dagegen konnten wir ihn, bezw. sein Chromogen, im Blut nur bei schweren Azotämien nachweisen. Es ist natürlich anzunehmen, dass er sich auch im Blut der Fälle findet, die ihn im Urin ausscheiden, aber offenbar in so geringer Konzentration dass er sich bisher dem Nachweis entzieht. Bei schwer insuffizienten Nierenkranken häuft er sich offenbar im Blut und in den Organen an, ob es sich dabei lediglich um vermehrte Retention oder auch um vermehrte Bildung handelt, steht noch aus. Jedenfalls ist sein Vorhandensein im uneingeengten Blut von sehr übler prognostischer Vorbedeutung.

Der *Aminosäurenfraktion* des Rest-N kommt bei Nierenkranken keine wesentliche Bedeutung zu. Wir fanden den Aminosäuren-N auch bei schweren Azotämikern meist nicht oder nur wenig erhöht. In den Fällen, die eine stärkere Zunahme des Amino-N im Blut aufweisen, nimmt FEIGL eine gleichzeitige Leberschädigung an, ob mit Recht, muss vorläufig dahingestellt bleiben.

Bekanntlich hat AMBARD der Nierenfunktionsstörung einen zahlenmässigen Ausdruck zu geben versucht, indem er den Harnstoff des Blutes in Beziehung brachte zu dem des Urins. MONAKOW hat mit Recht an der AMBARDSchen Formel ausgesetzt, dass sie nicht das zeitliche Harnstoffangebot an die Niere berücksichtigt, da sie die Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes ausser Acht lässt. Die AMBARDSche *Konstante* muss erhöht sein, wenn entweder der Blutharnstoff vermehrt, oder die Harnstoffausscheidung im Urin verringert ist. Die letztere Möglichkeit kann Folge einer zu geringen Wasserausscheidung oder einer zu geringen N-Konzentrationsfähigkeit der Nieren sein. Derartige Schädigungen werden uns aber schon die Blutuntersuchung, der W. V., der K. V. oder die Harnstoffbelastung offenbaren. Wir müssen zugeben, dass sich uns die Berechnung der AMBARDSchen Konstante zum Nachweis feinerer Nierenfunktionsstörungen bewährt hat, müssen aber anderseits hervorheben, dass sie nicht mehr leistet als die

bisher angeführten Funktionsprüfungsmethoden, die uns ausserdem ein genaueres Bild von der Art der Funktionsstörung und dem Zustandekommen des Funktionsausfalls entwerfen.

Für die *Bewertung der chemischen Blutuntersuchung als einer Nierenfunktionsprüfungsmethode* muss man sich darüber klar sein, dass uns eine einmalige derartige Analyse weniger genau gerade über den augenblicklichen Funktionszustand der Niere unterrichtet als der W. V. und K. V. Zunächst kann der Harnstoff- und Reststickstoffgehalt des Blutes, wie wir selbst und später v. MONAKOW gezeigt haben, in hohem Masse abhängig sein von dem N-Gehalt der Nahrung. Viel Nahrungseiweiss kann ihn unter Umständen beträchtlich erhöhen, wenig ihn erheblich herabsetzen. Aber abgesehen davon, kann bei schneller Verbesserung oder Verschlechterung der Nierenfunktion die Schlackenretention im Verhältnis zur *augenblicklichen* Nierenfunktion zu hoch oder zu niedrig sein, weil der Schlackengehalt des Blutes nicht nur von der Nierenfunktion am Tage der Blutuntersuchung, sondern auch von der der vorausgehenden Tage abhängig ist, da er sich einem schnellen Wechsel der Nierenfunktion erst nach einigen Tagen anzupassen vermag. Darüber hinaus haben aber noch einige Autoren (LICHTWITZ, v. MONAKOW) den Einwand erhoben, dass wir ja lediglich die Retentionsstoffe des Blutes bestimmen, dagegen nicht die wahrscheinlich für den Körper noch schädlicheren Schlacken in den Geweben und Organen, dass wir ferner gar nicht wüssten, ob und in wie weit die Gewebs- und Blutretention übereinstimmten, und dass wir also aus der Retention im Blut keinen Schluss auf die Gesamtretention im ganzen Körper ziehen dürften. Diese Einwände scheinen nun in der Tat auf den ersten Blick berechtigt und sind auch ohne weiteres nicht widerlegbar, wenn auch die praktische Erfahrung den diagnostischen und prognostischen Wert der Schlackenbestimmung im Blut immer von neuem bestätigt. Da wir aber über diese ausserordentlich wichtige Frage, *in welchen Beziehungen die Blutretention zur Gesamtretention steht*, nur sehr dürftig unterrichtet sind, schien es erwünscht, diesem Problem an einem grösseren Material nachzugehen.

Wir haben deswegen zunächst bei 31 azotämischen Nierenkranken die sich im genauen N-Stoffwechselversuch befanden, die N-Bilanz jeder Stoffwechselperiode berechnet und den Blutharnstoff oder Rest-N zu Beginn und zum Schluss jeder Pe-



riode bestimmt. Im ganzen wurden so 61 Stoffwechselperioden verarbeitet. Die Differenz zwischen den Blutharnstoffwerten pro mille zum Beginn und Schluss jeder Periode ergab uns die pro Liter Blut retinierte (bezw. bei negativem Vorzeichen die aus einem Liter Blut ausgeschwemmte) Harnstoffmenge und durch Multiplikation mit 5 (die Gesamtblutmenge zu 5 Litern gerechnet) die gesamte Blutretention (bezw. die Ausschwemmung aus dem Gesamtblut). Die N-Bilanz hätte, das Eiweissminimum deckende N-Zufuhr vorausgesetzt, bei positivem Vorzeichen die Zunahme der Gesamtretention im ganzen Körper, bei negativem den von dieser Retention ausgeschwemmten Teil ungefähr angeben müssen. Es ergab sich nun aber beim Vergleich der so errechneten Blut- und Gesamtretention (bezw. Ausschwemmung), dass beide nur in etwa der Hälfte der 61 Stoffwechselperioden gleichsinnig waren, während in der andern Hälfte sich im Blut eine nennenswerte Retention herausstellte, trotzdem die N-Bilanz negativ war, oder das trotz positiver N-Bilanz die Blutretention abgenommen hatte. Die plausibelste Erklärung für dieses paradoxe Verhalten schien uns die Annahme zu sein, dass intermediäre Vorgänge im N-Stoffwechsel im Spiele seien, die es unmöglich machten, aus der reinen N-Bilanz die in Umsatz gebrachten N-Mengen zu errechnen. Solche intermediäre Stoffwechselstörungen sind der toxische Eiweisszerfall, dessen Auftreten besonders bei schnell ansteigenden Azotämieen vermutet wird, und dessen Nachweis BECHER beim nephrektomierten Hund, ROSENBERG beim sublimatvergifteten Kaninchen gelungen ist, und die Neuverwertung der Eiweissplitter zum intermediären Wiederaufbau des Eiweissmoleküls, die hauptsächlich bei abheilenden Azotämieen in Frage kommt. Sehen wir nun von diesen scheinbar paradoxen Fällen ab, so bleibt die andre Hälfte übrig, bei der die Blutretention und Ausschwemmung der N-Bilanz gleichsinnig verläuft, und in diesen Stoffwechselperioden beträgt der im Blut retinierte oder aus ihm ausgeschwemmte N etwa 2—15 % der N-Bilanz, d. h. des im ganzen Korpe retinierten oder aus ihm ausgeschwemmten N. Demnach würde also die Blutretention 2—15 % der Gesamtretention betragen, mithin in erheblichen, wenn auch nicht allzu weiten Grenzen schwanken können. Nun lässt sich aber auch für diese 2. Gruppe ein störendes Hineinspielen intermediärer Vorgänge im Eiweissstoffwechsel ebensowenig ausschliessen, wie sie für die 1. Gruppe



gefordert werden musste, und dadurch büssen natürlich die gefundenen Prozentzahlen erheblich an ihrem Wert ein. Das Ergebnis dieser Untersuchungen lässt es vielmehr wünschenswert erscheinen, den indirekten Weg zur Berechnung der Gesamtretention aufzugeben und die Schlackenretention im Gesamtorganismus direkt zu bestimmen.

Derartige Untersuchungen bereiten nun insofern grosse Schwierigkeiten, als sie beim Menschen wenigstens nur post mortem durchführbar sind. Ferner muss aber verlangt werden, dass die vergleichenden Bestimmungen im Blut und den übrigen Körperorganen möglichst bald nach dem Tode vorgenommen werden, da sich sonst aus kadaverösen Veränderungen Fehlerquellen ergeben könnten. Wir waren daher bei der überwiegenden Mehrzahl der bisher untersuchten Fälle aus äusseren Gründen genötigt, uns auf vergleichende Untersuchungen des Blutes und der Muskulatur zu beschränken. Da aber die Muskulatur nach der üblichen Art der Berechnung 45 % des Körpergewichts ausmacht, ist sie, abgesehen vom Blut, der Hauptstapelplatz der retinierten Eiweisschlacken, und infolgedessen ist von allen Organen die Muskulatur die wichtigste für den vorliegenden Zweck. Als normale Durchschnittswerte fanden wir bei 7 nierengesunden Leichen und 2 frisch untersuchten, im Oberschenkel amputierten Beinen von Nierengesunden folgende Zahlen für die Muskulatur:

Rest-N	3,07 g	pro mille,	.
Harnstoff	2,32 mg	»	»
Kreatinin	3,55 mg	»	»
Indikan	1,10 mg	»	»

Bei 18 Azotämieen ergab sich, dass sowohl in akuten wie in chronischen Fällen *Blut-Harnstoff* und *Rest-N* erst zu einer gewissen Höhe ansteigen müssen, bevor eine Vermehrung dieser Stoffe im Muskel einsetzt, und zwar ist diese Schwelle, von der die Blutschlacken in die Muskulatur überfliessen, beim Harnstoff niedriger (etwa 1,5 g pro mille) als beim Rest-N (etwa 1,7 g pro mille). Die nun beim Überschreiten der Schwelle eintretende Schlackenerhöhung im Muskel geht meist ungefähr dem Schlackenanstieg im Blut parallel. Ferner zeigte sich, dass bei zunehmender Muskelretention eine Umformung des Rest-N-Komplexes im Muskel stattfindet und zwar im gleichen Sinne, aber in höherem Grade als im Blut. Der Harnstoff-N nimmt nämlich

nicht nur stärker zu als die übrigen Glieder des Rest-N, sondern er wächst sogar so stark, dass andere Rest-N-Komponenten eine Verminderung ihrer ursprünglichen Höhe erfahren müssen. Um welche Substanzen es sich hierbei handelt, ist zunächst fraglich, doch liegt es nahe, an den Aminostickstoff zu denken, die einzige N-haltige Substanz, von der wir bisher wissen, dass sie meist an der allgemeinen Rest-N Erhöhung im Blute Nierenkranker nicht teilnimmt.

Einer unserer Fälle verdient besonders hervorgehoben zu werden. Es handelt sich um einen Kranken, der mit allen klinischen Zeichen einer schweren Urämie infolge akuter Glomerulonephritis eingeliefert wurde und in wenigen Stunden starb. Die Blutuntersuchung ergab in überraschendem Gegensatz zu der Schwere des klinischen Krankheitsbildes einen Blut-Rest-N von nur 1,09 und einen Blutharnstoff von nur 1,90 g pro mille. Die Muskeluntersuchung hingegen zeigte so hohe Werte (Rest-N 5,88, Harnstoff 5,66 g pro mille), wie wir sie sonst nur bei hochgradigen Azotämieen fanden. Dieses Ergebnis ist also vielleicht geeignet, ein Licht auf die ab und zu zur Beobachtung kommenden ähnlichen Fälle zu werfen, bei denen die mässige Blutretention im Widerspruch steht zu dem klinischen Grade der Urämie. Man darf wohl dieses Untersuchungsergebnis so deuten, dass in solchen ziemlich seltenen Fällen eine *abnorme Schlackenverteilung* vorliegt, indem das Blut nur verhältnismässig wenig an der Retention beteiligt ist, und dass die andern Organe bevorzugt worden. Es ist aber durchaus verständlich, dass die Schwere des klinischen Bildes weniger von der Höhe der Retenta im Blut, als von deren Anhäufung in lebenswichtigen Organen abhängig ist.

Das *Kreatinin des Muskels* verhält sich zu dem des Blutes ähnlich wie der Gesamt-Rest-N in beiden Organen. Das Muskelkreatinin steigt erst an, wenn das Blutkreatinin wesentlich, über 50 mg pro mille, erhöht ist, und erreicht im Vergleich zum Blutkreatinin nur eine bescheidne Höhe (höchster bisher beobachteter Wert — 162 mg pro mille), die sich wieder ungefähr nach der Höhe des Blutkreatinins richtet. Das Verhalten des *Muskelindikans* ist recht verschieden. Häufig ist die Höhe des Indikanspiegels im Muskel gleich der des Blutes, häufig ist aber auch ohne erkennbare Ursache das Muskelindikan erheblich stärker vermehrt als des Blutindikans oder umgekehrt, sodass die Resultate noch einer weiteren Klärung

betreffs ihrer Genese bedürfen. Jedenfalls müssen wir aber auf Grund dieser Befunde der Behauptung von BECHER entgegenreten, der meint, dass sich das Indikan, im Gegensatz zum Rest-N vorwiegend im Blut ansammelt und deswegen hier, wie die Vortsche Schule annimmt, eine so frühzeitige und starke Vermehrung erfahre.

Wie schon erwähnt, wird von uns seit Jahren der Standpunkt vertreten, dass bei der vermehrten Indikananhäufung im Körper neben der vermehrten Indikanretention eine *vermehrte Indikanbildung* durch toxischen Eiweisszerfall eine Rolle spielen kann. Diese Anschauung erfährt nun eine neue Stütze durch den kürzlich von uns erbrachten Nachweis, dass ein durch Sublimat vergiftetes Kaninchen nach der zur Hypurie führenden Vergiftung mehr Indikan ausscheidet als an den Vortagen, trotzdem in der gleichen Zeit der Indikangehalt des Blutes um das 17 fache, der der Muskulatur um das 24 fache, der der Nieren sogar um das 33 fache steigt. Gleichzeitig war bei diesem Tier ein toxischer Eiweisszerfall nachweisbar, indem unter rapidem Sturz des Körpergewichts die N-Ausscheidung + vermehrte N-Retention in Blut, Muskel, Leber und Nieren an der der Vergiftung folgenden Tagen grösser war als die N-Ausscheidung in dem gleichen Zeitabschnitt vor der Vergiftung.

Was die **Behandlung der Nierenkrankheiten** angeht, so sind wir verläufig von einer rein *ätiologischen Therapie* noch weit entfernt. Nur bei den verhältnismässig seltenen *luetischen* Nierenerkrankungen, die ja gewöhnlich unter dem Bilde der Nephrose verlaufen, kommt eine wirksame ursächliche Therapie in Frage. Das antiluetische Mittel par excellence für diese Fälle ist eins der in konzentrierter Lösung injizierbaren Salvarsanpräparate, z. B. *Neosalvarsan*, bei der Einverleibung des Altsalvarsan werden unnötig grosse Wasser- und Kochsalzmengen in den Körper gebracht. In der Anwendung des *Quecksilbers* ist grösste Vorsicht geboten. Während des ödematösen Stadiums ist es am besten ganz zu meiden, später nur vorsichtig unter steter quantitativer Kontrolle der Albuminurie per innunctionem, nie in Form einer intramuskulären Injektion zu verabfolgen. Bei der *Jodmedikation* ist zu bedenken, dass ödematöse Nephrosen Jod extrarenal retinieren können, und dass dem Jodkali als Salz eine gewisse wasserbindende Kraft zukommt. Es empfiehlt sich daher mit kleinen

Dosen zu beginnen und auf eine etwaige ödemsteigernde Wirkung zu achten.

Dem für die Entstehung der übrigen *Nephrosen* und *Glomerulonephritiden* verantwortlichen *ursächlichen Infekt* stehen wir gewöhnlich machtlos gegenüber. Die frühzeitige Bekämpfung des Infektes selbst, insbesondere durch Bettruhe und Pflege gehört ja zu den allgemeinen therapeutischen Gesichtspunkten bei jeder Infektionskrankheit. Wo eine solche zu einer schon geschädigten Niere hinzutritt, muss auch die an sich harmloseste Infektion, selbst jedes Erkältungsfieber als ernst zu nehmende Krankheit bekämpft werden, vor allen Dingen durch frühzeitige Bettruhe. Die Niere durch besondere Medikation zu schützen, wie es z. B. durch frühzeitige Verabfolgung von Urotropin beim Scharlach scheinbar nicht ganz ohne Erfolg beabsichtigt wurde, gelingt in der Regel nicht. Da wo die individuelle Konstitution der Niere den Infekt zu einem renotropen macht, ist wohl dieser Faktor in der Regel mächtiger als unsere dürftigen Schutzmassregeln, wie wir sie bisher in der Form der aktiven und passiven Immunisierung sowie in Form der sogenannten Protoplasmaaktivierung zum Kampf gegen die Infektion verwenden.

Die *ätiologische Behandlung der Nierensklerosen*, die sich so schleichend und in ihren Anfängen unbemerkt entwickeln, kann sich begreiflicherweise bisher keiner Erfolge rühmen. Die primären Arteriosklerosen der Niere, die wie die primären Arteriosklerosen auch anderer Organgruppen (F. MUNK), unter Umständen durch langsames Ansteigen des Blutdrucks klinisch erkennbar werden kann, ist ätiologisch noch zu wenig aufgeklärt, als dass eine ursächlich gerichtete Therapie in Frage käme; es sei denn dass es sich um schädigende Toxinwirkung einer bekannten primären Noxe handle, wie z. B. den Saturnismus.

So müssen wir uns vorläufig durchaus mit einer *symptomatischen Therapie* der Nierenkrankheiten begnügen. Der auch heute noch vielfach in der Praxis geübte Schematismus, nach Feststellung einer Albuminurie ohne Besinnen mit Milchdiät und salzarmer Kost einzusetzen, kann aber nicht scharf genug verurteilt werden. *Die Art der Nierenfunktionsschädigung muss heute die Grundlage für alle diätetisch-therapeutischen Erwägungen abgeben*, und sie führt zu folgenden Grundsätzen:



1) *Einem Nierenkranken, der (renal oder extrarenal) Wasser und Kochsalz retiniert, müssen nach Möglichkeit diese beiden Nahrungsbestandteile soweit beschränkt werden, dass die Ausscheidung des dargebotnen Wassers und Kochsalzes, und darüber hinaus die des etwa retinierten, leicht möglich ist. Bei intakter N-Ausscheidung ist die Nahrungsbeschränkung des Eiweisses unnötig.*

2) *Einem Nierenkranken, der Stickstoff retiniert, muss das Nahrungseiweiss möglichst soweit rationiert werden, dass er den zugeführten N, und womöglich darüber hinaus den retinierten, wieder ausscheiden kann. Der N-Zufuhr ist natürlich eine gewisse untere Grenze gesetzt, doch kann man ohne Schaden auch für längere Zeit die N-Zufuhr auf 4—5 g pro die limitieren. Bei intakter CaCl- und Wasserausscheidung ist eine Beschränkung dieser Stoffe nicht nötig.*

3) *Wenn das Konzentrationsvermögen bei gleichzeitiger Zwangspolyurie schwer geschädigt ist, so muss die Diätetik dieser Selbsthilfe der Niere entgegenkommen. Der Kochsalz- und vor allem Eiweissgehalt der Nahrung ist weitgehend, je nach dem Grade der schon vorhandenen Retention, zu beschränken, dagegen reichlich, entsprechend dem Wasserausscheidungsvermögen der Niere, über den Tag gleichmässig verteilte Flüssigkeit zu reichen.*

Die Behandlung der einzelnen Nierenerkrankungen gestaltet sich demnach folgendermassen:

Bei der *reinen Nephrose* im ödemfreien Stadium erübrigt sich jede diätetische Einschränkung. Sind *Ödeme vorhanden*, so ist *Salz- und Wasserbeschränkung* am Platze, zur Bekämpfung des oft quälenden Durstes hat sich uns das von der Firma MERCK hergestellte *Cesol* oder *Neucesol* in Dosen von 0,1 bezw. 0,03—0,05 pro dosi mehrmals täglich per os oder subkutan gut bewährt. Um den Erfolg dieser Behandlung zu kontrollieren, ist die regelmässige *tägliche Kontrolle des Körpergewichts* unerlässlich. Eine solche salzarme Diät lässt sich selbst bei monatelangem Gebrauch schmackhaft machen, wenn es nicht nötig ist, das Eiweiss einzuschränken, und wenn man anstelle des fehlenden Kochsalzes andere *Gewürze* (Senf, Pfeffer, Citronensaft u. s. w.) benutzt. Obwohl diese Substanzen früher in der »blandenen Nierendiet« verpönt waren, haben wir, wie auch WIDAL und VOLHARD, davon in *kleinen Mengen* ebenso wenig wie vom Alkohol, Schaden gesehen, grössere Dosen sind



aber schon wegen des Durstgefühls, das sie verursachen, zu verwerfen. Kranken, die auf den Salzgeschmack grossen Wert legen, pflegen wir das von STRAUSS empfohlene *aneisensaure Natron* zu gestatten, das in etwas grösserer Menge als Chlornatrium genossen ein gutes und unschädliches Ersatzmittel für dieses ist. *Reine Milchdiät ist kontraindiziert*, da sie bei ausreichender Kalorieenzufuhr das erlaubte Höchstmaass für Kochsalz und Wasser um ein Vielfaches überschreiten würde, doch können 1—2 *Karelltage* von Nutzen sein. Von irgend einem *Diuretikum* im engeren Sinne haben wir in keinem Falle einen überzeugenden Erfolg gesehen, von anderer Seite wird *Harnstoff* in grossen Dosen (40—60 g pro die) gelobt, vereinzelte gute Wirkungen haben wir mit dem von EPPINGER für diesen Zweck empfohlenen *Thyreoidin* erzielt. Selbstverständlich ist im ödematösen Stadium strikte *Bettruhe* indiziert. *Warme Bäder* und *Schwitzpackungen* können schon wegen der suggestiven Wirkung auf den Kranken von Nutzen sein, obwohl nachgewiesen ist, dass der Schweiss nur sehr wenig (0,2—0,25 % gegen 0,6 % der Ödeme) NaCl enthält, sodass ein grosser Teil des ausgeschwitzten Wassers infolge des im Körper zurückgebliebenen Kochsalzes nachher wieder eingespart wird. Sind die Ödeme geschwunden, so kann man allmählich unter steter Kontrolle des Körpergewichts den Salz- und Wassergehalt der Nahrung steigern und langsam, wenn keine Ödeme oder Präödeme sich zeigen, zu normaler Kost übergehen. Ist der Eiweissgehalt des Urins gleichzeitig mit dem Schwinden der Ödeme im Rückgang begriffen, so wird es sich empfehlen, den Kranken bis zum Abheilen der Albuminurie im Bett zu lassen, zieht diese sich aber auf Monate hin, so hat es keinen Zweck, den Patienten dauernd ans Bett zu fesseln, es sei denn, dass sich beim Aufstehen erneute Ödemtendenz bemerkbar macht.

Die sachgemässe und frühzeitige *Behandlung der akuten Glomerulonephritis* ist deswegen von ganz besonderer Wichtigkeit, weil sie bei der nötigen Geduld von Seiten des Kranken und des Arztes meist eine restlose Heilung ermöglicht, andernfalls aber die Erkrankung zur sekundären Schrumpfniere führt, und der Patient in kürzerer oder längerer Zeit rettungslos dem Tode an Urämie anheimfällt. Die wichtigste therapeutische Maassnahme bei der akuten Glomerulonephritis ist *absolute Bettruhe*, die unbedingt bis zum Aufhören der Hä-

maturie, womöglich aber bis zum Schwinden einer stärkeren Albuminurie innegehalten werden muss. Die letztere Forderung lässt sich zwar häufig schwer verwirklichen, doch sollte in solchen Fällen jedenfalls bei einem Aufstehversuch zunächst auf eine etwaige Verschlimmerung des Harnbefundes (erneute Hämaturie, wesentliche Verschlimmerung der Albuminurie) und auf eine etwaige nennenswerte Steigerung des Blutdrucks geachtet werden, und nur wenn sich derartige schädliche Folgen nicht nachweisen lassen, darf das Aufstehen zunächst in kleinen, allmählich zunehmenden Zeitabschnitten gestattet werden. Vor körperlichen Anstrengungen ist bis in die späteste Rekonvaleszenz hinein eindringlichst zu warnen, und der Urinbefund und Blutdruck des Kranken auch noch einige Monate nach völliger Heilung von Zeit zu Zeit immer wieder zu kontrollieren.

Schwerere Glomeruluserkrankungen mit Funktionsstörungen machen *diätetische Einschränkungen* erforderlich. Die Gefahr, die hier droht, ist die echte Urämie, hervorgerufen durch N-Retention infolge geschädigten Konzentrations- und auch Wasserausscheidungsvermögens. Die diätetisch-therapeutischen Konsequenzen bestehen in *Restriktion der Eiweisszufuhr*, erforderlichen Falls auf 4—5 g pro die, und in nur *mässiger Flüssigkeitsbeschränkung* auf  $1\frac{1}{2}$ —2 Liter. Eine stärkere Einschränkung der Flüssigkeit, wie sie bei den schweren Nephrosen erforderlich ist, kann hier wegen der Konzentrationsschädigung der Niere unheilvoll sein, grössere Flüssigkeitsmengen sind wegen der bei schweren Fällen stets gleichzeitig vorhandenen Störung des Wasserabscheidungsvermögens verwerflich. Von der kritiklosen Anwendung von *Diureticis*, insbesondere der Puringruppe, ist in diesen Fällen zu warnen, wir haben davon nie Nutzen gesehen, zuweilen aber den Eindruck gehabt, dass sie schaden können. Zu einem schweren Dilemma können diejenigen Fälle führen, bei denen die glomeruläre Insuffizienz und die nephrotische Beteiligung gleich stark sind. Hier ist in jedem Falle eine rigoröse Beschränkung der N- und NaCl-Zufuhr am Platze, in der Flüssigkeitszufuhr muss man sich, je nach dem Grade der Wasserausscheidungsstörung und je nachdem die Urämie oder die Ödeme das Leben mehr zu bedrohen scheinen, dem einzelnen Falle anpassen.

VOLHARD hat auf Grund seiner Anschauung von der Ischämie der Glomeruli durch Spasmen der Vasa afferentia den »Spre-

*gungsversuch*» in die Therapie der akuten Glomerulonephritis eingeführt. Nach 3 Fasttagen, an denen der Kranke nur etwas Kompott, Zwieback und wenig dünnen Tee erhält, werden am 4. Tage morgens nüchtern 1,5 Liter Wasser auf einmal in Form des W. V. zugeführt, eine Maassnahme, die zur Sprengung der Vasokonstriktion und der Glomerulusischämie führen soll. Ebenso wenig wie wir die theoretischen Voraussetzungen teilen, können wir uns mit der therapeutischen Anwendung des Wasserstosses einverstanden erklären. Zweifellos wirken die Fasttage wegen der völlig N- und NaCl-freien und flüssigkeitsarmen Nahrung in vielen Fällen von »Mischform» günstig, *einen diuretischen Effekt des Wasserstosses haben wir dagegen nie beobachtet, wohl aber einwandfreie Verschlimmerungen*, insbesondere eklamptische oder präeklamptische Erscheinungen danach festgestellt. Auch der von VOLHARD und manchen Chirurgen, vor allem KÜMMELL, vielgerühmten *Nierendekapsulation* stehen wir sehr skeptisch gegenüber. In einigen verzweifelten Fällen, bei denen wir mit der internen Therapie nicht zum Ziele kamen, haben wir sie ausführen lassen, aber ohne dass der letale Ausgang oder der weitere Verlauf dadurch irgendwie beeinflusst worden wäre.

*Im Dauerstadium der chronischen Glomerulonephritis ist eine eigentliche Therapie überflüssig.* Es besteht hier anatomisch ein langsam fortschreitender entzündlicher Prozess, der im Verlauf von Monaten, Jahren oder Jahrzehnten einen Glomerulus nach dem andern zur Verödung bringt, bis schliesslich der übrig bleibenden Nierenrest nicht mehr zur Aufrechterhaltung der normalen Nierenfunktion ausreicht. Während des Dauerstadiums selbst besteht keine Funktionsstörung, es wäre daher sinnlos den Kranken in seiner Diät, wie es noch häufig geschieht, wesentlich zu beschränken, z. B. ihm NaCl-arme Diät zu verordnen. Denn warum sollte wohl die in ihrem NaCl-Ausscheidungsvermögen nicht gestörte Niere durch die für sie physiologische Funktion der NaCl-Ausscheidung irgendwie »gereizt» oder sonst geschädigt werden? Derartige diätetische Beschränkungen zur unrechten Zeit verbittern dem Kranken, der sich sonst meist völlig gesund fühlt, das Leben und dienen nur dazu, seine Energie, die er später, wenn Funktionsstörungen Einschränkungen in der Kost erheischen, dringend nötig hat, vorzeitig zu vergeuden. Andererseits kennen wir kein Mittel, den chronisch entzündlichen Prozess an den Glo-



merulis zum Stillstand zu bringen oder seinen Verlauf zu verlangsamen, sodass uns nur übrig bleibt, wenigstens eine Beschleunigung seines Ablaufs durch Rezidive akuter Glomerulonephritiden nach Möglichkeit hinan zuhalten. Solche Kranken haben sich *vor Erkältungen, Durchnässungen und Infektionen zu schützen*; falls sie die Disposition zu Infektionen, sei es der Tonsillen, sei es kariöser Zahnstümpfe u. s. w., in sich tragen, so hat hier eine energische spezialistische Therapie einzusetzen.

Für die *Nierensklerose im benignen Stadium* gilt etwa das Gleiche wie für das Dauerstadium der Glomerulonephritis, Indikationen von Seiten der Nieren zu diätetischen Einschränkungen bestehen nicht, der arteriolsklerotische Prozess lässt sich durch therapeutische Maassnahmen nicht aufhalten. Bis zu einem gewissen Grade können wir wenigstens Verschlimmerungen verhüten, indem wir alle körperlichen und geistigen Anstrengungen, alle Exzesse im Essen, Trinken et in venere verbieten, sowie reichlicheren Genuss von Giften, die in dem Ruf stehen, eine Arteriosklerose hervorzurufen (Alkohol, Nikotin). Eine gewisse Flüssigkeitsbeschränkung ist am Platze, sobald sich die ersten Insuffizeinzerscheinungen von Seiten des Herzens einstellen, treten diese stärker in den Vordergrund, so werden sie häufig ohne Medikamente allein durch Bettruhe und Trockendiät sehr günstig beeinflusst.

Das klinische Bild und die therapeutischen Indikationen ändern sich von Grund auf, sobald die chronische Glomerulonephritis und die Nierensklerose in das *Insuffizienzstadium* eintreten. In beiden Fällen stimmen die Funktionsstörungen und die klinischen Erscheinungen überein, sodass auch die Behandlung gemeinsam besprochen werden kann. Die Hauptgefahr, die solchen Kranken droht, ist die Urämie infolge der N-Retention, die *Beschränkung der N-Zufuhr* bis auf 4—5 g pro die demnach die wichtigste therapeutische Maassnahme. Ferner ist auch das *Kochsalz zu beschränken*, da seine Ausscheidung gestört zu sein pflegt. Bezüglich der Flüssigkeitszufuhr ist daran zu erinnern, dass die in ihrem Konzentrationsvermögen schwer geschädigte Niere stündlich unter maximaler Anstrengung ihres Wasserausscheidungsvermögens eine möglichst grosse Urinmenge produziert, um auf diese Weise die Schlacken aus dem Körper zu entfernen. Diese verzweifelte Selbsthilfe des Organs muss natürlich durch *reichliche Flüssigkeitszufuhr*

unterstützt werden. Andererseits ist es zwecklos, ja für Herz und Nieren schädlich, zu viel Flüssigkeit zu geben, da die Niere ihre Wasserausscheidung schon aufs höchste angespannt hat und, wie der Ausfall des W. V. beweist, nicht mehr in dieser Hinsicht leisten kann, als sie ohnehin schon tut. Die Menge der zuzuführenden Flüssigkeit wird in solchen Fällen auf  $2\frac{1}{2}$ —3 Liter zu bemessen sein, am feinsten reguliert sie der Kranke selbst nach seinem intensiven Durstgefühl. Besteht, wie bei der malignen Sklerose häufig, neben der Niereninsuffizienz noch eine Herzmuskelinsuffizienz, so kann man versuchen mit weniger Flüssigkeit auszukommen, aber der Kranke schwebt dauernd zwischen der Gefahr, die von seinem Herzen und von seinen Nieren droht. Im allerletzten Stadium der insuffizienten Schrumpfnieren, in dem auch die Wasserausscheidung mehr und mehr erlahmt, ist natürlich jede Therapie machtlos, und auch grössere Aderlässe ( $\frac{1}{2}$  Liter) verschaffen nur ganz vorübergehende aber wohlthuende Erleichterung, trotzdem die Schlackenausfuhr dadurch kaum gefördert wird, wie das Konstantbleiben des Blutreststickstoffs vor und nach der Venenpunktion beweist. Dass in solchen Fällen die Nierendekapsulation, wie z. B. KÜMMELL behauptet, noch einen therapeutischen Effekt haben kann, halten wir für unmöglich.

---



Literaturverzeichnis:<sup>1)</sup>

- VOLHARD und FAHR: Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin, Springer 1914.
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin, Springer 1918.
- KLINIK v. F. MÜLLER, v. MONAKOW: Untersuchungen über die Funktion der Niere unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Deutsche Arch. f. klin. Med. B. 122. — v. MONAKOW und MAYER: Über den Einfluss der Erschwerung des Harnabflusses auf die Nierenfunktion. Ebenda. B. 128. — JANSEN: Die Ödemkrankheit. Ebenda. B. 131.
- KLINIK VOIT: Stepp: Über die Ausscheidung von Farbstoffen, insbesondere des Urochroms, bei gewissen Nierenkrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1918, 21. *Ders.*: Der Rest-C des Blutes und seine Beziehungen zum Rest-N bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. B. 120. — BECHER: Über Rest-N Anhäufungen bei nephrektomierten Hunden. Zeitschr. f. exp., Pathol. und Ther. B. 22. — *Ders.*: Folgen der Retention von abiiuretem N im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1919, 10. — *Ders.*: Über das Verhältnis des Rest-N zum Gesamt-N im Blutserum und in den Geweben. Deutsches Arch. f. klin. Med. B. 129. — *Ders.*: Über Indikanretention in den Geweben. Ebenda. — *Ders.*: Über den Rest-N Gehalt der Organe und Gewebe bei nephrektomierten Hunden. Ebenda B. 128. — *Ders.*: Über den Eiweisszerfall beim nephrektomierten Hund. Ebenda. — HAAS: Münch. med. Wochenschr. 1915, 31. — *Ders.*: Deutsches Arch. f. kl. M. B. 119. — *Ders.*: Die quantitative Indikanbestimmung im Blut als Nierenfunktionsprüfung. Ebenda B. 121. — *Ders.*: Münch. med. Wochenschr. 1918.
- KLINIK STRAUSS: STRAUSS: Die Nephritiden. 2 Aufl. Berlin 1918. — *Ders.*: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Pathologie und Therapie der Nephritis. Ztschr f. ärztl. Fortbildung 1914. — *Ders.*: Über neuere Funktionsprüfung der Nieren. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, 1915. — *Ders.*: Zur Prognosenstel-

---

<sup>1)</sup> Die vorstehenden Literaturangaben wollen entfernt nicht eine vollständige Wiedergabe der deutschen Nephritisarbeiten während des Krieges erstreben, sondern nur die wichtigsten Publikationen derjenigen Arbeitsstätten erwähnen, die sich schon länger mit dem Nephritis-Problem beschäftigen. Insbesondere ist die fast unübersehbare Menge von Arbeiten über »Kriegsnephritis« nicht berücksichtigt

lung bei Nephritiden. Ztschr. f. Urologie 1913. — *Ders.*: Über Urämie. Berl. klin. Wochenschr. 1915, 15. — LEVA: Organuntersuchungen sowie experimentelle Studien über anhydropische Chlorretention. Ztschr. f. klin. Med. B. 82. — WOLF und GUTMANN: Wie beeinflussen Aderlässe den Rest-N des Blutes bei Urämikern. Deutsches Arch. f. klin. Med. B. 119.

KLINIK UMBER: UMBER: Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1916, 47. — *Ders.*: Die in unserm Laboratorium übliche Harnstoffbestimmung im Blut von Nierenkranken. Zentralblatt f. innere Med. 1917, 38. — *Ders.*: Die Bekämpfung quälender Durstzustände durch Cesol-Merck. Therapie der Gegenwart, April 1919.

MACHWITZ, ROSENBERG und TSCHERTKOFF: Beitrag zur Pathologie der Nephritiden und ihrer funktionellen Diagnostik. Münch. med. Wochenschr 1914, 23. — TSCHERTKOFF: Indikanämie und Urämie. Deutsche med. Wochenschr. 1914, 36. — MACHWITZ und ROSENBERG: Über Urämie. Ebenda, 1915, 38. — *Dies.*: Klinische und funktionelle Studien über Nephritis. Münch. med. Wochenschr. 1916, 36, 44, 51 und 52. — *Dies.*: Zur Klinik der vaskulären Schrumpfniere. Deutsche med. Wochenschr. 1916, 39—41. — *Dies.*: Kritisches Referat über die Methoden der funktionellen Nierenuntersuchung. Berl. klin. Wochenschr. 1917, 16 und 17. — ROSENBERG: Über Indikanämie und Hyperindikanämie bei Nierenkranken und Nierengesunden. Münch. med. Wochenschr. 1916, 4. — *Ders.*: Über Hyperkreatininämie der Nephritiker und ihre prognostische Bedeutung. Ebenda, 1916, 26. — *Ders.*: Experimentelle Studien über die Beziehungen der urämischen Azotämie zur Indikanämie und Indikanurie. Arch. t. exp. Pathol. und Pharmakol. B. 79. — *Ders.*: Beiträge zur Pathochemie des Rest-N Nierenkranker. Ebenda B. 86 und 87. — *Ders.*: Vergleichende Untersuchungen über die Schlackenretention im Muskel und Blut bei Nierenkranken. Ebenda B. 87. — *Ders.*: über N-haltige Retentionsstoffe im Blut und andern Körperflüssigkeiten bei Nephritikern. Berl. klin. Wochenschr. 1916, 49. — *Ders.*: Die quantitative Indikanbestimmung im Blut als Nierenfunktionsprüfung. Deutsches Arch. f. klin. Med. B. 123. — *Ders.*: Über das Auftreten eines Chromogens der Urorosein-Farbstoffgruppe im Blut von schwer azotämischen Nierenkranken. Deutsch med. Wochenschr. 1919, 38.

SCHLAYER: Über Nephrose. Med. Klinik. 1918, 53. — *Ders.*: Über Ausgänge der Kriegsnephritiden. Ebenda, 1919, 39. — *Ders.*: Therapie der akuten Nephritis. Jahreskurse f. Ärztl. Fortbildung 1919. — *Ders.*: und HEDINGER: Die Prüfung der Nierentätigkeit durch Probemahlzeit. Deutsches Arch. f. klin. Med. B. 118.

ASCHOFF: Über Benennung der chronischen Nierenleiden. Veröffentlichungen aus dem Gebiet des Militärsanitätswesens. Heft 65. — *Ders.*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.

- FAHR: Über Nephrose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 125. — *Ders.*: Über Nephrosklerose Virchows Archiv. B. 226.
- LÖHLEIN: Bemerkungen zur sog. Feldnephritis. Med. Klinik. 1916, 35. — *Ders.*: Über herdförmige Glomerulonephritis. Virchows Archiv. B. 226. — *Ders.*: Zur Pathogenese der vaskulären Schrumpfnieren. Med. Klinik, 1916, 28 und 33. — *Ders.*: Über Schrumpfnieren. Beiträge zur pathol. Anatomie 1916, B. 63. — *Ders.*: Zur Pathogenese der vaskulären Schrumpfnieren. Med. Klinik 1916, Nr. 28, 33. u. 40.
- FEIGL: Über das Vorkommen von Kreatin und Kreatinin im Blut von Gesunden und Kranken. Biochem. Ztschr. B. 81, 84 und 87. — *Ders.*: Beitrag zur Kenntnis des Nichtproteinstickstoffs im menschlichen Blut. Ebenda, B. 94. — *Ders.*: Neu Beiträge zur Kenntnis des Rest-N. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. B. 81. — *Ders.*: Sonderbeiträge zur Systematik des Rest-N. Zentralblatt f. innere Med. 1919, 15.
-

# Verhandlungen der pathologisch-anatomischen Abteilung der Biologischen Gesellschaft in Kopenhagen. 1915—1919.

## 19. Versammlung, d. 18/11 1915.

Der Vorsitzende, Professor FÖLGER präsiidierte.

### *Generalversammlung:*

1) Cand. med.

STEFAN JØNSSON: *Ueber Blutzysten an den Herzklappen Neugeborener.*

Der Redner untersuchte 71 Kinder im Alter vom 6. Foetalmonat bis zum 3. Lebensmonat und wies Zysten in 45 Fällen nach, also ca. 63 %. Am häufigsten fanden sich die Zysten an der Mitralklappe und Trikuspidalklappe (23 Fälle). Die mikroskopische Untersuchung ist in 32 Fällen vorgenommen, fast alle in Serienschnitten, von 22 Herzen wurden komplette Serien dargestellt: es zeigte sich, dass die Zysten aus endothelbekleideten Kanälen entstanden waren, die von der Klappenoberfläche ausgingen; diese waren also als Ausbauchungen von der Herzkavität (bzw. Sinus Valsalvæ) zu betrachten.

(Der Vortrag ist in Virchoes Archiv 222 Bd. 1916 veröffentlicht).

Dr. med. LAURITZ MELCHIOR: Auch in der Sektionsstube des Kommunehospitals fand man häufig »Klappenhämatome«. Bei einer bestimmten Gelegenheit hatte MELCHIOR in einer Herzklappe eine ähnliche Partie, aber mit Granulationsgewebe gefunden, was auf eine foetale Endocarditis deutete, und fragte deshalb den Referenten, ob nicht einige dieser Blutzysten entzündungsartigen Ursprungs seien, und ob sie sich nicht besonders bei syphilitischen Kindern fänden.

Prof. FIBIGER warf die Frage auf: was wird aus diesen Zysten? könnte etwa nicht ein derartiges Granulationsgewebe, das Dr. MELCHIOR andeutete, dazu bestimmt sein, gerade die Zysten zu oblitrieren? Fragte Dr. J., ob er sich vorstellen könnte, wie die oblitrierten, und in welchem Alter sie schwänden.



Prof. FÖLGER: Bei Ochsen findet man ebenfalls solche Blutzysten, hier finden sich aber zugleich Zysten mit lymphähnlichem Gehalt, und man müsste dann wohl annehmen, dass die Lymphzysten eine ähnliche Genese hätten. Jedoch besteht der Unterschied, dass sich die Zysten hier bei ausgewachsenen Tieren finden, während sie sich bei Menschen wesentlich bei Neugeborenen vorfinden. Forderte Dr. J. dazu auf die Untersuchungen eventuell auf Tiere zu erstrecken.

Dr. JÖNSSON: Alle untersuchten Zysten waren reaktionslos ohne Granulationsgewebe; bei vielen fand sich Syphilis, aber das Aussehen der Zysten war dasselbe. Selbst hätte er keine Gelegenheit gehabt Umbildungserscheinungen wahrzunehmen, mehrere Verfasser aber hätten geäußert, dass sich das Blut resorbieren liesse, und es könnte etwas Pigment hinterlassen werden, aber wie dies geschehe, darüber sei man sich nicht einig. In welchem Zeitpunkt die Zysten schwinden, könne man nicht sagen, sie seien sowohl bei älteren Kindern als auch bei Erwachsenen gefunden. Auch in der Literatur habe J. die Angabe gefunden, dass sie sich bei Tieren, besonders bei Schafen fänden.

## 2) Prosektor

POUL MÖLLER: *Gestieltes Sarkom am Dünndarm.*

Bei einem 46. jährigen Mann fand sich an der freien Seite des Dünndarms ein kurzstängeliger fester, blutreicher Tumor,  $8 \times 4, 5 \times 8,5$  cm gross. Derselbe hatte den Stiel  $2 \times 360^\circ$  umwunden, und dadurch eine Knickung des Darms mit Ileus, Peritonitis und Tod hervorgerufen. Histologisch fand sich, dass der Tumor ein sehr gefässreiches, polymorphzelliges Sarkom war. Der Redner setzte die bisher beobachteten, verhältnismässig wenigen Fälle des Sarkoms mit dieser Lokalisation mit ihren klinischen und pathologisch-anatomischen Eigentümlichkeiten auseinander.

(Veröffentlicht in »Hospitaltidende« Nr. 28, 1916.)

Dr. med. N. R. CHRISTOFFERSEN erörterte einen Fall von Amöbendysenterie, wo gleich nach dem Tode Formalin in den Abdomen injiziert war. Auf diese Weise habe man glänzende mikroskopische Präparate der Amöben im Darm bekommen. Ausser grösseren zum Teil cicatriciell umgebildeten Ulzerationen, die in die Submucosa hinabreichten, fanden sich jüngere Ulzerationen von flacher Schalenform, wo die Amöben nach und nach nach der Muscularis mucosæ zu propagierten; wenn diese zuletzt durchbrochen war, zeigte sich eine grössere Ausdehnung des Prozesses in der Submucosa. Dies entspricht den Verhältnissen bei experimenteller Katzendysenterie; bei Menschen sind ähnliche Ulzerationen nur von DOPTER wahrgenommen.

Es wurden mikroskopische Präparate der erwähnten frischen Ulzerationen, sowie der Lagerung der Amöben in den Drüsen und haufenweise unter dem Oberflächenepithel und in den Kapillaren der Schleimhaut demonstriert. Ferner wurden Präparate demonstriert, die absolut darauf deuteten, dass die Amöben durch das Ober-



flächenepithel in das Stroma brechen könnten, indem man Amöben teils unter zerstörten Epithelzellen, teils in der Reihe der Epithelzellen liegen fand, das demnach an dieser Stelle gebrochen war. Man musste deshalb annehmen, dass die Amöben die Darmwand auf diesem Wege angreifen können; inwiefern sie auch durch die Drüsen brechen können, muss bis auf weiteres unbeantwortet bleiben. Der untersuchte Fall bot in dieser Richtung keinen Anhaltspunkt.

(Veröffentlicht in Virchows Arch. 223 Bd. 1917, pg. 350).

## 20. Versammlung den <sup>16</sup>/<sub>12</sub> 1915.

Der Vorsitzende, Prof. FÖLGER präsiidierte.

1) Prosektor and der Tierarzeneischule,

AAGE MÖLLER SÖRENSEN: *Ueber Hermaphroditismus verus bei Haussäugetieren.*

Nach einer kurzen Uebersicht über das Wesen des Hermaphroditismus erwähnte der Referent 5 eigene Fälle von *H. verus*, alle bei Schweinen, und zwar 3 Fälle von *H. v. bilateralis c. ovariostes connexu* (die Bezeichnung Ovariostes mit den Unterabteilungen *O. mixtus* und *O. connexus* wurde als sprachlich korrekter vorgeschlagen als die Bezeichnung *Ovotestis*), 1 Fall von *H. v. unilateralis completus feminus sinister*, sowie 1 Fall von *H. v. alternans masculinus dexter*.

Gleichzeitig wurde eine Uebersicht über die in der Literatur gefundenen Fälle bei Tieren gegeben, die mit 20 sicheren und 26 zweifelhaften Fällen referiert wurden.

(Der Vortrag ist in der Maanedsskrift for Dyrleger. Bd. XXVIII 1916, Literatur veröffentlicht).

2) Dr. med. HENNING RÖNNE:

*Demonstration eines mikrophotographischen Dreifarbendrucks, direct nach dem Präparat reproduziert, ohne Lumièrephotographie.*

Durch Ausschaltung der Lumièreplatte wird bedeutend an Farbentreue gewonnen und besonders auch an Schärfe des Bildes. Da die 3 auf dem Mikrophotographieapparat mit verschiedenfarbigem Filter aufgenommenen Mikrophotographien wegen der Krümmung der Bildfläche ihre grösste Schärfe an verschiedenen Stellen der Platten erreichen, wird zugleich eine teilweise Correction der Krümmung des Feldes erzielt, weil der schärfste von den 3 über einander fallenden Drucken stets das Uebergewicht über die beiden weniger scharfen bekommen wird. Die Reproduktionen sind von Nordisk Reproduktionsanstalt ausgeführt.

3) Staatsobducent, Prosektor FR. GREGERSEN:

*Demonstration von hypertrophischen Herzen:*

Ich werde heute Abend einige Herzen vor Ihnen demonstrieren,

die alle das gemein haben, dass es sich um Herzen handelt, die mehr oder weniger gewöhnliche Herzen an Grösse und Gewicht übertreffen, und Sie werden unangesehen aller anderen Verhältnisse nicht im Zweifel sein, dass es sich darum handelt, was man hypertrophische Herzen nennt.

Es ist leicht eine theoretische Definition der Herzenhypertrophie zu geben: jedes Herz, dessen Muskelmasse kraft der vermehrten Ernährung über die physiologischen Grenzen hinaus zugenommen hat, ist hypertrophisch. Aber in der Praxis ist die Erkennung dessen, das wirklich eine Hypertrophie vorliegt, nicht immer so leicht; verschiedene Faktoren, die sich einander vervollständigen, müssen untersucht und erst gegen einander abgestimmt werden. Bei der Beurteilung der Hypertrophie sind also folgende Verhältnisse in Betracht zu ziehen:

Das Gewicht des geleerten Herzens,  
Sein Volumen,  
Die Dicke seiner Wandungen,  
Der Zustand der verschiedenen Gewebe,  
die das Organ an sich zusammensetzen.

Das Gewicht des hypertrophierten Herzens soll vermehrt sein; allein man muss doch darauf aufmerksam sein, dass man, wenn man der Stenose und Mitralinsuffizienz gegenüber, steht, eine Atrophie des 1. Ventrikels haben kann, so dass das Gewicht des ganzen Herzens unterdrückt wird, trotz der Hypertrophie, die in dem vor dem Fehler liegenden Abschnitt des Herzens vorhanden ist. Trotzdem wird man in dem Falle in den allermeisten Fällen das Gewicht vermehrt finden. Andererseits kann man beim Fettherzen eine Gewichtsvermehrung ohne wirkliche Hypertrophie haben, — ja trotz wirklicher Atrophie. Desgleichen bei amyloider Degeneration, bei secundären Ausscheidungen des Cancer oder der Tuberkulose des Herzens. Das Gewicht an sich gibt deswegen kein Mass für die Hypertrophie, und das Gewicht ist ausserdem immer unter Berücksichtigung des Alters, der Höhe und des Körpergewichts zu beurteilen.

Hinsichtlich des Volumens ist dieser Faktor vielleicht am bedeutendsten, aber auch am schwierigsten nur einigermaßen genau zu bestimmen. Das Volumen eines hypertrophischen Herzens ist immer vermehrt, da das allererste, was geschieht, ein gewisser Grad von Dilatation ist, was die erhöhte nutritive Irritation bedingt, die nötig ist um die Hypertrophie in Gang zu setzen. Keine Hypertrophie ohne vorausgegangene Dilatation.

Dagegen ist die Dicke der Wandung ein völlig ungenügendes Mass für die H., jedenfalls, wo sich zugleich eine einigermaßen ausgesprochene Dilatation findet, da diese die Dicke der Wandung trotz wirklicher Hypertrophie auf normalem, eventuell subnormalem Mass zu halten vermag.

Schliesslich ist noch die Struktur. Die Vermehrung der Muskelmasse verleiht dem Gewebe eine tiefere, mehr gesättigte Farbe, und

gleichzeitig wird die Konsistenz grösser, fester. Aber gerade mit der Schätzung der Struktur muss man sehr vorsichtig sein, denn die Todesursachen können diese modifizieren. Wenn der Tod infolge einer chronischen Nephritis mit einer längeren Zeit vorausgegangenen Kachexie eintritt, kann die Muskulatur bald rotbraun und hart, bald blass und schlaff sein. Auch die Kontraktionsphase des Herzens im Augenblick des Todes bekommt Einfluss, desgleichen auch der Dilatationsgrad und postmortelle Rigor. Gewisse Strukturveränderungen können Hypertrophie vorspiegeln oder jedenfalls sowohl Gewichts- als auch Volumenvermehrung ergeben. Ich denke hier namentlich an die endocardialen Thromben, die sehr grosse Massen besonders in der Herzspitze bilden können, und an die Herzaneurismen. Das Gewicht dieser Läsion ist bei der Beurteilung des wirklichen Gewichts des Herzens abzuziehen. Alle diese Verhältnisse sind also bei der Beurteilung der Frage Hypertrophie in Betracht zu ziehen, in besonderem Grade aber kommt es wohl darauf an sich über Gewicht und Volumen klar zu sein.

Das Gewicht des normalen Herzens rechnet man bei einem erwachsenen Manne auf c. 270 gr., bei einer erwachsenen Frau auf c. 250 gr. Herzen, die 300 gr. bei Männern, 280 gr. bei Frauen überschreiten, werden also, alles andere in Betracht gezogen, hypertrophisch sein. Ein Herz von 600 gr. ist gross, eins von 900 gr. enorm. Ein Herz über 1000 gr. ist sicherlich nie gesehen, selbst nicht bei sehr grossen Männern.

Die Volumenbestimmung ist, wie gesagt, schwierig, gewöhnlich aber kann man sich helfen, wenn man Länge, Breite und Circumferenz nimmt. Die Masse, die hier als normal aufgeführt werden, sind für Männer: Länge 96 mm, Breite 105 mm, Circumferenz 250 mm. Für die Frau: L. 90, Br. 98, Circ. 240—245 mm. Die Masse werden bekanntlich von der Atrio-Ventrikulargrenze bis zum Apex gerechnet, quer über das Herz, welches flach auf der Hinterfläche liegt, und die Circumferenz um die Atrioventrikularfurche.

Wenn man einer wahren Hypertrophie des Herzens gegenüber steht, so gehen Volumenvermehrung und Gewichtsvermehrung Hand in Hand — aber die Hände gebrauchen, wenn ich so sagen darf, nicht eins zu wachsen. Das Gewicht gibt einen Ausdruck für die Menge der gesamten Masse von kontraktile Substanz, d. h. der Muskulatur und dadurch einen Beitrag zur Beurteilung des Grades der Hypertrophie. Das Herz ist so gebaut, dass seine Höhlungen sich unmöglich durch eine konzentrische Verdickung der kontraktilen Schichten verengern lassen. Sollte etwas derartiges der Fall sein können, müsste man sich ein vermehrtes Wachsen der Muskulatur unter dem Einflusse einer vermehrten Herzarbeit ohne Spur mechanischer Schwierigkeit denken. — Allein jede Ursache, welche es auch sein mag, die eine längere Zeit dauernd vermehrte Arbeit der Herzmuskulatur vernetwendigt, ergibt gleichzeitig eine Erhöhung des intracardialen Blutdrucks; eine vorausgegangene Distension — sie sei nun gross oder klein — klinisch unermesslich, ist deswegen immer nötig, um die nutritiven Reserven der Muskulatur in Wirksamkeit

zu setzen. Das Volumen des hypertrophischen Herzens ist dann immer vermehrt.

Die Hypertrophie kann generell oder partiell sein; sie kann einzelne Abschnitte des Herzens, oder in gewissen Fällen einzelne Unterabschnitte innerhalb des gegebenen Abschnittes betreffen. Diese Verhältnisse werden von der Lokalisation der Ursachen abhängig sein. Hat man z. B. eine doppelte Läsion, wie *Insufficiencia & stenosis mitralis* und *stenosis & insufficiencia aortae*, durch welche infolge des Aortafehlers eine Hypertrophie der linken Ventrikelwandmuskulatur vorliegt, kann man zugleich auf Grund des Mitralfehlers eine Atrophie der Papillarmuskel des l. Ventrikels haben. Bei Hypertrophien im r. Herzen ist es sehr allgemein, dass besonders *conus arteriosus* der Sitz des Massenzuwachses ist.

Im Anschluss an diese allgemeinen Bemerkungen über die Beurteilung der Hypertrophie, werde ich mir ein paar Worte über die Leiden erlauben, die Veranlassung zu den stärksten Hypertrophien geben.

Im Kindesalter sind es besonders die congenite Cyanosis — Verengung des pulmonalen Stammes, die Defekte in den Scheidewänden des Herzens — spec. das Ventrikelseptum und die Persistenz des *Ductus Botalli* — Entwicklungsanomalien, im grossen und ganzen, die vom intrauterinen Leben in das extrauterine mit hinüber geführt sind. Ich hatte früher Gelegenheit hier in der Gesellschaft Herzen dieser Kategorie zu demonstrieren.

Im Jugend- und im ersten Mannesalter ist es besonders die *Endocarditis aortae* mit Stenose und Insufficienz, die die grössten und gleichmässigsten Hypertrophien des *Cor* — *Cor bovinum* ergeben, während es im reiferen Alter, das betrifft des Herzens bei Zeiten beginnt, besonders die chronische interstitielle Nephritis (und die oft hieran geknüpfte generelle Arteriosclerose) ist, die die Hauptrolle spielt.

Die verschiedenen Formen der chronischen Nephritis beeinflussen hauptsächlich den l. Ventrikel; mit der Zeit bekommt man jedoch auch eine Hypertrophie des r. Herzens kraft des komplizierenden Lungenemphysems und der Lungenstase.

Die Mitralfehler — ich denke hier besonders an die Insufficienz — können auch bedeutende Hypertrophien ergeben, die jedoch geraume Zeit zu ihrer Entwicklung erfordern; sie treffen vorzugsweise l. Atrio, r. Ventrikel und schliesslich r. Atrio und sind stets mit Dilatation verbunden.

Bei den H., die im r. Herzen lokalisiert sind, sind die Ursachen in den Lungen zu suchen. Die H. sind wohl die am wenigsten prominenten, können jedoch einen nicht geringen Grad erreichen, um so höher, je langsamer das Leiden verläuft. Ich werde mich hier darauf beschränken auf die Hypertrophie des r. Ventrikels bei der chronischen Lungentuberkulose zu deuten.

In allen den Fällen, wo sich die Bedingungen einer Hypertrophie in einfachen mechanischen Schwierigkeiten für die Blutzirkula-



tion suchen lassen, ist es nicht schwierig ihre Entwicklung zu verstehen.

Anders verhält es sich mit der renalen Herzhypertrophie; eine völlig befriedigende Erklärung für diese lässt sich wohl kaum geben. Längst begraben ist die Auffassung, dass es sich bei der Nierenschrumpfung (und event. gleichzeitiger genereller peripherer Arteriosclerose — oder eine solche allein — um ein Zugrundegehen so grosser Gefässgebiete handeln sollte, dass dadurch eine so grosse Blutdruckerhöhung entstände, dass das Herz mit einer Hypertrophie erwidern sollte, u. a. aus dem Grunde, weil die Absperrung grosser Gefässgebiete unter normalen Verhältnissen nur vorübergehende Blutdrucksteigungen hervorruft.

Die Erklärung, welche am gebräuchlichsten ist, sucht ihre Basis in sekretorischen Störungen der Niere wegen der chronischen Entzündung. Das Zurückhalten von Harnbestandteilen im Blute — unter denen Harnstoff und Harnsäure ein Rolle spielen sollen — bewirkt eine dauernde Kontraktion der kleinen Arterien überall im Körper, damit eine Blutdruckerhöhung und endlich eine Hypertrophie. Diese toxische Beeinflussung trifft jedoch vermeintlich ebenso gut die eigenen kleinen Gefässe des Herzens und bildet ein Hindernis oder jedenfalls eine Schwierigkeit bei der Entfaltung der Hypernutrition, ohne welche die Vermehrung der Muskelmasse wohl kaum denkbar ist. Schliesslich findet sich noch ein Punkt, den ich berühren zu müssen meine.

Die Fähigkeit des Herzens zuhypertrophieren ist begrenzt, und es kommt deswegen unvermeidlich der Tag, wo diese Grenze erreicht ist, da das Herz den gestellten Forderungen nicht mehr zu entsprechen vermag, — die Dilatation wird dann die unmittelbare Folge. Diese kann sich jedoch schon früher geltend machen, bevor die Reservekraft des ganzen Herzens verbraucht ist, indem sekundäre Prozesse hintzutreten — teils in Form intercurrenter akuter infektiöser Krankheiten, teils in Form arteriosclerotischer Prozesse in den einzelnen Gefässen des Herzens mit einer Entwicklung lokalisierter Degenerationen im Myocardium, einer Thrombose mit Infaretbildung u. s. w.

Auf dem Sectionstische sieht man deswegen sehr oft kombinierte Verhältnisse.

## 21. Versammlung den <sup>5</sup>/<sub>6</sub> 1916.

Der Vorsitzende, Prof. FÖLGER präsiidierte.

### 1) Generalversammlung.

#### 2) Prof. Dr. med. C. O. JENSEN:

*Demonstration von Präparaten der »Schnuffelkrankheit«, eine ozaenartige Krankheit beim Schweine.*

Unter den Bezeichnungen »Schnuffelkrankheit«, »maladie du renifle-

44—195169. Acta med. Scandinav. Vol. LIII.



ment» und »Snøvlesyge» ist eine Reihe von Krankheitsformen beim Schweine beschrieben, die nichts mit einander zu tun haben. Es ist demnach zu unterscheiden zwischen.

1. Infektiösen Nasenkatarrhen (acuten und chronischen) deren bakteriologische Verhältnisse noch nicht ganz aufgeklärt sind,

2. Einem Auftreiben (Osteoporose, Osteomalacie, Ostitis fibrosa deformans) der Knochen des Gesichtes, und

3. Einem rudimentären Zustand der Muschelknochen, begleitet von chronischen, purulenten Nasenkatarrh.

Diese letzte Krankheitsform, für welche die genannten Bezeichnungen unter Vorbehalt zu nehmen sind, ist hier zu Lande häufig; bei einer von Tierarzt H. O. Schmit-Jensen vorgenommen Untersuchung in der Faaborg Svineslagteri fand sich das Leiden bei 23 von 4022 geschlachteten Schweinen, also bei ca. 0,5 %.

In einigen Fällen finden sich die Conchae klein, aber von normaler Form, und sie füllen die Nasenhöhle bei weitem nicht aus; es kann ein chronischer Katarrh vorhanden sein, aber ein solcher kann auch fehlen; in anderen mehr vorgeschrittenen Fällen sind die Conchae auf ein paar niedrige Schleimhautfalten reduziert, die kein Knochengewebe enthalten, es findet sich dann gewöhnlich chronisch-purulenten Rhinit vor, oft mit Anhäufung bedeutender Mengen stinkenden, breiigen Pus in der Nasenhöhle und im Ethmoid, mitunter auch in den Nebenhöhlen. Nicht selten finden sich Blutungen und Ulzerationen an der Schleimhaut, die sich eventuell in die Knochen hinab erstrecken. Die Form des Kopfes kann normal sein, sehr oft ist das Leiden jedoch von einer stumpfschnautzigen Kopfform begleitet mit stark verkürztem Oberkiefer, ein Bauzug, der in weniger ausgesprochener Gestalt bei gewissen englischen Rassen normal ist, die zu »Schnuffelkrankheit» für sehr geneigt angesehen werden. Oft ist die Schnauze schief, und der Rüssel ist häufig auffallend gross.

Das Leiden entwickelt sich während des Wachstums des Schweines; es führt häufig Ungedeihlichkeit mit sich; und in vielen Fällen geht das Tier entweder infolge Kachexie oder einer komplizierenden Bronchopneumonie zu Grunde.

Das Leiden bietet in vielen Beziehungen auffällige Gleichheit mit der Ozaena des Menschen.

Ueber die Kausalitätsverhältnisse und die Pathogenese desselben liegt nichts entschiedenes vor. Zwei Anschauungen stehen einander gegenüber. Nach der einen soll der rudimentäre Zustand der Conchae angeboren sein, und im Verein mit der abnormen Gesichtsform eine erbliche Missbildung vertreten, während der chronische Nasenkatarrh sekundär sein soll. Nach der anderen Anschauung, die sich wesentlich auf klinische Erfahrungen betreffs des Krankheitsverlaufes und auf Wahrnehmungen vermeintlicher Ansteckungsüberführung aufbaut, soll die Krankheit primär eine infektiöse Rhinitis sein, die einen chronischen Charakter annimmt, und nach und nach eine fortschreitende Atrophie der Conchae und eine Anhäufung von Pus in der Nasenhöhle mit sich führt. Nach Anschauung des Redners,

die sich auf Untersuchung einer grösseren Anzahl von Fällen aufbaut, ist die erstere Anschauung vermeintlich die richtige.

Die Abhandlung ist in *Maanedsskrift for Dyrleger* 28 Bd. 1917 veröffentlicht.

Prof. FIBIGER wünscht zu wissen, wie lange die Krankheit gebraucht um sich zu entwickeln.

Prof. JENSEN: die Schweine leben selten mehr als ein halbes Jahr, werden dann abgeschlachtet. Diese ungedeihlichen Schweine leben vielmehr kürzere Zeit.

Prof. FIBIGER meint, dass auch dieses vielmehr für angeborenes Leiden spreche.

3) Assistent am pathologischen Institut des Kommunehospitals LAMBRETHSEN:

*Zwei Fälle von Gastritis plegmonosa.*

L. demonstrierte 2 Fälle von *Gastritis phlegmonosa*:

1. 50 jährige Frau, die am Tage nach der Aufnahme in die III Abt. des K. H. gestorben war. Nach der Anamnese war sie bis zu einem Monat vor der Aufnahme gesund gewesen, als sie zu husten begann; 8 Tage vor der Aufnahme wurde es schlimmer mit der Kurzatmigkeit, Stiche im Rücken, sowie Erbrechen, zugleich hatte sie Schüttelfrost gehabt. Es lag kein Verdacht eines abdominalen Leidens vor, man hatte durch Stethoskopie eine geschwächte Respiration konstatiert, und die Subcrepitation abwärts an der l. Seite konstatiert, dagegen nichts abnormes am grossen und fetten Abdomen gefunden.

*Sektion:* In der l. Pleura fibrinopurulente Belegungen mit einer geringen Menge purulenter Flüssigkeit; etwas Hypostase, aber kein Zeichen einer Pneumonie. R. LUNGE und HERZ: nichts abnormes. Im *Peritoneum* 300 cm<sup>3</sup> dünnflüssiger purulenter Flüssigkeit mit grossen Fibrinklumpen, die teils im kleinen Becken, teils unter dem Diaphragma am meisten in der linken Seite lagen. Der *Ventrikel*, der etwas gespannt war und dünnflüssige, nicht purulente Flüssigkeit enthielt, zeigte längs der kleinen Curvatur an der Schleimhautseite einen längslaufenden anscheinend recht oberflächlichen Defekt der Schleimhaut von ca. 6 cm Ausdehnung, und endete nach dem Pylorus zu in einen breiteren 1-pfenniggrossen Defekt, parallel mit diesem 3—4 ähnliche Defekte, jedoch ganz oberflächlich. Die ganze Ventrikelwand fühlte sich an der betreffenden Partie dicker als normal an, und an der Serosaseite zeigten sich längs der kleinen Kurvatur, die sich einige cm abwärts an der Vorderseite erstreckte, eine gelbliche purulente Infiltration ca 7 cm an Länge, die unter der Serosa lag, und beim Schnitt durch diese wurde dicker gelblicher Pus angeleert, in welchem Streptokokken nachgewiesen wurden. Es fand sich kein Fremdkörper, weder im Ventrikel, noch im ganzen Darmkanal, zur Bekräftigung der Annahme einer Läsion mit einem solchen. Die *Mikroskopie* der Ventrikelwand zeigte: die Wand ziemlich verdickt; an der Oberfläche ist das Epithel an gewissen Stellen ganz gut erhalten, aber der Stelle der Läsion entsprechend

ist die Schleimhaut zum Teil zu Grunde gegangen, und man sieht Muscularis mucosæ von innen hochgehoben mit einem Defekt, der der erwähnten tieferen Furche entsprach. Die Oeffnung wird vom nekrotischen Gewebe und Pus ausgefüllt und führt abwärts zu einem recht bedeutenden Abszess in der Submucosa; von dem Abszess sieht man die purulente Infiltration sich teils in der Submucosa breiten, teils sich in die Muscularis hinaus und unter die Serosa hinaus dehnen. Auch in den Schnitten wurden Streptokokken nachgewiesen. —

In den übrigen Organen fand sich ausser starken parenchymatösen Veränderungen nichts bemerkenswertes.

S. D. -Vulnerationes ventriculi

-Gastritis phlegmonosa (circumscripta)

-Peritonitis fibrino-purulenta

-Pleuritis fibrino-purulenta

-Tub. vetus apic. pulm. utriusque

-Hypostasis pulm.

-Degeneratio parenchym. hepatis, lienis et renum

-Hydrosalpinx dupl.

2. 40 jährige Frau: am <sup>16</sup>/<sub>17</sub> in die Abt. I des K. H. aufgenommen, am <sup>20</sup>/<sub>7</sub> 1915 gestorben.

Bei der Aufnahme war die Patientin, die früher völlig gesund war, gravid im 9. Monat; die Schwangerschaft war natürlich verlaufen, abgesehen von leichten kardialgischen Fällen, mitunter mit Erbrechen. Am Abend vor der Aufnahme, wurde sie plötzlich krank, bekam starke Schmerzen in der l. Lende und im Hyperchondrium, von Erbrechen einer dunkler Flüssigkeit begleitet. Am Tage nach der Aufnahme gebar sie einen lebenden Knaben ohne künstliche Hülfe irgendwelcher Art; ihr wurde schlimmer mit steigender Temperatur, Zeichen einer Peritonitis und allgemeiner Sepsis und starb 4 Tage nach der Aufnahme, ohne dass ein Eingriff vorgenommen war, da man annahm, dass sie für eine Operation zu debil sei.

*Sektion:* Hals- und Brustorgane zeigen ausser frischen fibrinösen Belegungen an der r. pleura nichts besonderes.

Das Peritoneum enthält ca. 500 cm<sup>3</sup> dünner purulenter Flüssigkeit sowohl zu beiden Seiten der Columna, als auch aufwärts nach dem Ventrikel zu: und die Vorderfläche des Ventrikels ist hier mit der Unterfläche der Leber durch frische fibrinöse Belegungen zusammengeklebt; ebenfalls findet sich Pus in Saccus epiploicus. — Es findet sich nichts abnormes an Appendix, Adnexa uteri, Gallenwegen oder Pancreas, dagegen ist der *Ventrikel* etwas dick anzufühlen, und man sieht längs der Curvatura minor eine dicke, purulent durchscheinende Partie, die sich an der Hinterfläche etwas abwärts streckt, erreicht aber ihre grösste Ausdehnung an der Vorderfläche, wo sie fast die oberste Hälfte einnimmt; durch Incision der Serosa hier, lässt sich etwas dicke purulente Flüssigkeit ausdrücken. Nach dem Aufschneiden des Ventrikels zeigt sich die Wand bedeutend verdickt, sie misst 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 cm. Die Schleimhaut ist etwas injiziert, succulent

mit kleinen Hämorrhagien; es zeigen sich keine Ulcera, noch andere Solutiones continui, von wo der Prozess ausgegangen sein kann. Die Verdickung der Wand betrifft namentlich die Submucosa, die sich als eine stark verdickte gelbliche Schicht zeigt, aus deren Schnittfläche sich puriforme Flüssigkeit ausdrücken lässt, auch die Muskulatur und Subserosa sind stark purulent infiltriert, der erwähnten gelblichen Partie entsprechend. Die Affektion erstreckt sich durch den ganzen Ventrikel von der Cardia, wo der Oesophagus natürlich ist, bis zu Pylorus, aber sie setzt auch über den Ventrikel hinaus fort und infiltriert die Wand des Duodenum in einer Ausdehnung von 7 cm. Was die übrigen Organe betrifft, so fand man in Nieren und Leber starke parenchymatöse Veränderungen, sowie acute Milzhyperplasie. Uterus war von der Grösse wie ein gravidier Uterus im 4. Monat, fest kontrahiert. Die Placentarstelle bot nichts abnormes; kein Anzeichen einer Infektion der Uterinkavität, noch der Parametrien.

- S. D. -Gastritis phlegmonosa
- Peritonitis diff. purulenta
- Status puerperal. uteri
- Degen. parench. org.
- Pleuritis d.

*Mikroskopie* der Ventrikelwand: die ganze Wand zeigt in allen Schichten eine diffuse Infiltration mit polynukleären Leukocyten; die Infiltration ist am stärksten in der Submucosa, deren Gewebe fast nekrotisch ist, sowie in dem subserösen Fettgewebe, wo sich kleine Abszesse bilden. — Sowohl in den Schnitten, wie im Pus sind Streptokokken nachgewiesen.

L. erwähnte Gastritis phlegmonosa im Allgemeinen, indem auf Arbeiten von JÖRGEN JENSEN (Hospitalstidende 1911) sowie einzelne Fälle von STIEDA, DE BESCHE, TROELL, BIRCHER und DARETTI verwiesen wurde. (Später ist in Hosp. Tid. 1916 ein operierter Fall von Gastritis phlegmonosa veröffentlicht. — P. V. TUXEN).

Prof. FIBIGER demonstriert Präparate von Gastritis phlegmonosa und Colitis phlegmonosa aus dem pathologisch anatomischen Museum der Universität. Erwähnt die Seltenheit dieser Leiden, und dass die Infektion häufig von Streptokokken herrühre.

Dr. med. THAYSEN fragt den Referenten, wie weit sich die Entzündung ins Duodenum hinab erstrecke.

Dr. LAMBRETHSEN: ca. 7 cm.

Dr. HARALD MÖLLER erinnert, dass früher ein Fall von phlegmonöser Entzündung ganz von Oesophagus bis zum Anus beschrieben sei.

4) Assistent am pathologischen Institut des Kommunehospitals.

HARALD MÖLLER:

*Ein Fall von intracraniellem Aneurisma an der Arteria carotis interna.*

Am  $\frac{3}{1}$  16 wurde die Leiche einer 53 jährigen Frau im Komm.



Hosp. seziert, die in der 4. Abt. am  $\frac{2}{1}$  gestorben war. Die Leiche war sehr mager, Gewicht 39 kg. In der Aorta diffuse Intimaverdickungen. Die 1. Herzkammer etwas hypertrophisch, spärliche einzelne fibröse Veränderungen im Myocardium, die Coronararterien bieten leichte sclerotische Veränderungen. Die Lungen ödematös. Die Nieren verkleinert, besonders die linke, die Konzistenz vermehrt, die Kapsel adhärent an die Oberfläche, welche einzelne Einziehungen zeigt. Die Corticalis ist schmal und die Zeichnung im ganzen verschwommen. Die übrigen Organe bieten nichts besonders abnormes, speziell zeigen sich keine Zeichen von Syphilis.

Beim Oeffnen des Craniums findet sich unter der Durà eine bedeutende Blutung, die die Convexität erreicht, ist aber an der Basis am stärksten, und besonders stark in der Gegend der vordersten Spitzen der Temporalklappen. Nach der Herausnahme des Gehirns zeigt sich in der rechten Fossa cranii media, dicht am corp. os. sphen. eine knapp hühnereigrosse Intumeszenz, deren Wand in der Dura fortsetzt. An der aufwärts wendenden Fläche des Tumors zeigt sich eine kleinere Oeffnung nach dem subduralen Raum zu, und es lässt sich durch diesen dickflüssiges Blut auspressen. Es zeigt sich, dass der Tumor ein recht dünnwandiger Sack ist, gefüllt mit Blutkoaglen, seine Lage entspricht der ersten Partie des craniel- len Teils der Carotis interna. Man sieht nichts vom Sinus cavernosus. Rechter Nervus opticus ist comprimiert und zwischen dem Tumor und der Spitze des Pars petrosa zeigen sich die Reste des r. Ganglion Gasseri. Der Tumor hat an der Unterfläche des Gehirns längs der inneren Kante des rechten Temporalläppchens eine Impression bewirkt. Das Gehirn bietet im Uebrigen nichts abnormes. Die Wand in Fossa cranii media ist stark verdünnt, namentlich nach vorne. — Der Tumor ist, wie erwähnt, ein dünnwandiger Sack, der mit koaguliertem Blut gefüllt ist, und in der hinteren Partie des Sacks zeigt sich eine längliche Spalte, die sich als die Einmündung der Carotis interna in den Sack erweist, indem man auf diesem Wege Flüssigkeit durch Art. car. int. unter der Basis cranii injiziert. Die Wand des Sackes besteht, wie es sich bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt, aus Bindegewebe. Innerwärts ist er endothelbekleidet.

Diagnose: Aneurisma art. car. internæ. intracraniale ruptum. Hämorrhagia subduralis — Nephritis chr. — Arteriosclerosis.

Die Patientin wurde ohne Auskünfte am 1. in die Abteilung VI. des Komm. Hosp. aufgenommen. Sie war bei der Aufnahme komatös, und eine nähere Untersuchung war wegen ihres Zustandes nicht möglich. R. Pupille war erweitert. Keine Fascialisparese, die Reflexe an den oberen Extremitäten leicht erhöht, Patellarreflexe lassen sich nicht hervorrufen. Die beiden grossen Zehen in permanenter Babinskistellung. Sie starb, ohne zum Bewusstsein gekommen zu sein. — Der Arzt der Patientin teilt mit: die Patientin war seit frühester Jugend von Kopfschmerzen geplagt, am stärksten an der rechten Seite. Im Jahre 1900 wurde eine Schwachsichtigkeit des rechten Auges konstatiert, 1905 begann eine Augenmuskel-



lähmung und starke Schwachsichtigkeit, 1907 völlige Erblindung des r. Auges und Ophthalmoplegie. Die Pupille war mydriatisch und Papilla nv. opt. atrophisch. Im Frühling 1915 stellten sich krampfartige Schmerzen des rechten Auges und dessen Umgebungen ein, und nach und nach entwickelte sich eine typische Trigeminus-neralgie, die dem 1. und 2. Trigeminuszweig an der r. Seite entsprach.

Es handelt sich also um eine Patientin, die wegen Zerspringens eines intracraniellen Aneurismas auf der car. int. gestorben war, und die klinisch viele Jahre lang Anzeichen eines retrobulbären Leidens gezeigt hatte. Lokale Druckerscheinungen seitens des Sehnerven und der motorischen Augenmuskelnerven sind schon vor 15 Jahren nachgewiesen, aber die Krankengeschichte mit den anfallsweise starken halbseitigen Kopfschmerzen macht es am wahrscheinlichsten, dass das Leiden schon im Kindesalter bestanden hat.

Der Redner setzte eine Reihe früherer Beobachtungen dieser seltenen Form für Aneurisma auseinander.

Fälle mit einer solchen Lokalisation, wie der vorliegende findet sich SLOMANN,<sup>1)</sup> REINHARD<sup>2)</sup> und KÖSTER<sup>3)</sup> erwähnt.

Betreffs des Entstehens dieses Aneurisma liegen verschiedene Möglichkeiten vor. In seltenen Fällen liegt eine traumatische Läsion vor.

Die Arteriosklerose ist sicher eine gewöhnliche Ursache, was die kleineren Gehirnarterienaneurismen betrifft. Unser Aneurisma ist jedoch in einem Alter entstanden, wo man die Arteriosklerose als Ursache wird ausschliessen können, und im übrigen fanden sich bei den andern Gehirnarterien keine besonderen Gefässveränderungen. Zeichen eines syphilitischen Gefässleidens fanden sich nicht, und die Anamnese stellt nichts über Syphilis fest, die übrigens als nachweisbare Ursache in mehreren Fällen (WICHERN<sup>4)</sup> u. a. genannt wird.

Dass es sich um einen embolischen (mykotischen) Aneurisma handeln sollte, ist wenig wahrscheinlich. PONFICK<sup>5)</sup> hat nachgewiesen, dass gerade die Arterien des Gehirns besonders dieser Form von Aneurismabildung ausgesetzt sind und führt ebenso, wie WICHERN (l. c.) eine Reihe von Beispielen hierfür bei recurrierender Endocarditis an. Unterdessen finden wir keinen primären Focus und schliesslich passt die Lokalisation nicht, da diese Aneurismenform fast immer in den kleineren Arterien an den Teilungsstellen sitzt und sich vor andern durch ein recht schnelles Wachstum auszeichnet.

Übrig bleibt nun noch die Annahme, dass sich das Aneurisma

<sup>1)</sup> SLOMANN: Disput. Kbhvn. 1898.

<sup>2)</sup> REINHARDT: Mitth. a. d. Grenzgeb. Bd. 26.

<sup>3)</sup> KÖSTER: Göteborg läkareselsk. förh. 1902. (Hygiæ).

<sup>4)</sup> WICHERN: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 44.

» : Münch. med. Woch. 1911. S. 2724.

<sup>5)</sup> PONFICK: Virchows Archiv. Bd. 58.

auf Grund einer kongenit mangelhaften Entwicklung der Gefäßwand entwickelte (EPPINGER)<sup>1)</sup>. Diese Erklärung wird für mehrere Fälle gegeben. I dem unsrigen hat sicherlich die chronische Nephritis der Patientin mit daraus folgender Blutdruckerhöhung zum Wachstum des Aneurismas beigetragen, und in letzter Instanz zur Ruptur mitgewirkt.

Die Ruptur des Aneurismas ist recht allgemein.

Wegen des sehr langsamen Wachstums der Aneurismen geben diese sehr selten Veranlassung zum allgemeinen Gehirndruck, selbst wenn sie oft eine bedeutende Grösse erreichen. Die Stasenpapille wird sich deshalb selten finden, und die Augensymptome rühren häufig, wie in unserm Falle, vom direkten Druck auf die Nerven her.

Ein Gefühl von Sausen im Kopfe in dem Grade, dass es den Gedanken auf ein Aneurisma lenkt, hat man nicht beobachtet, wie beim arteriovenösen Aneurisma.

Die Diagnose ist nur in einigen wenigen Fällen gestellt, wo wiederholte Blutungen eintraten.

Soweit dem Redner bekannt, ist kein Fall zur operativen Behandlung gekommen; es findet sich eine Möglichkeit dafür, dass eine Unterbindung der Carotis interna am Halse in einem Falle wie dem unsrigen der Patientin geholfen haben würde, aber auf Grund der Unsicherheit der Diagnose wird ein derartiger Eingriff schwerlich in Betracht kommen.

Professor FIBIGER stellt die Anfrage, ob die Gehirnarterien ausser dem eigentlichen Aneurismasack mikroskopiert seien.

Dr. CHIEVITZ deutet die Möglichkeit einer traumatischen Läsion im frühen Kindesalter oder den Tentoriumzerreissungen entsprechend angeboren an.

Dr. HARALD MØLLER: In den andern Gehirnarterien fanden sich auch keine mikroskopischen Veränderungen.

(Veröffentlicht in Bibliothek for Læger 1920.)

5) Prosektor POUL MØLLER: *Ein Fall von Pseudohermaphroditismus masculinus completus.*

Der Redner demonstrierte ein neues Präparat dieser seltenen Missbildung, die von einer 49 jährigen »Frau« stammt. Es fanden sich gewissermassen weibliche Genitalia externa, sowie deutlich entwickelte — wenngleich kleine — Tubæ, Uterus und Vagina; aber die Geschlechtsdrüsen waren von zweifellosem Testis-Bau, wie denn auch die Epididymis nachgewiesen wurde. Die secundären und tertiären Geschlechtscharaktere schienen nahezu etwas gemischt zu sein.

(Veröffentlicht in Virchows Archiv. 1917).

---

<sup>1)</sup> EPPINGER: Archiv f. kl. Chir. Bd. 75.

22. Versammlung am 9<sup>u</sup>/<sub>11</sub> 1916.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER: präsiidierte.

1) Prof. Dr. V. ELLERMANN:

1. *Ueber die Bestimmung des spezifischen Gewichts von Organen, besonders bei Steatose.*

(Der Vortrag ist in Centrabl. f. alg. Path. und pat. Anat. Bd 28 1917 veröffentlicht.)

2. *Umbildung von Leichen in Sümpfen.*

(Der Vortrag ist in Vierteljahrsschrift. f. ger. med. Bd 54 veröffentlicht.)

Prof. FIBIGER: Wie lange dauerte es bis die Rattenknochen in Moerde verzehrt wurden?

Prof. ELLERMANN: Der Versuch dauerte 2 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahre.

Prof. FIBIGER führt die bekannte Erfahrung an, dass das mikroskopische Bild des Fettes in Organen oft eine auffällige Abweichung vom makroskopischen Eindruck und den im Bezug auf die Fettmenge ausgeführten chemischen Untersuchungen gibt.

Prof. ELLERMANN meint, dass Sudan wesentlich Neutralfett färbe. Nimmt an, dass die Tropfen desselben viel grösser, als die anderer Fettarten seien und deswegen dominieren.

3. Demonstration von Instrumenten.

a. *Scheere* zum Durchschneiden von Laminæ vertebrarum bei der Herausnahme der Medulla spinalis bei Kindern. Schlanke, aber doch kräftige Scheere, ungefähr wie eine Rippenscheere.

b. *Keule*. Der Kopf ist ein kurzes Stück Metalrohr, gefüllt mit Blei; an den Enden, als Schlachflächen finden sich Scheiben aus Guajakholz.

c. *Kelle* zum Ausleeren von Exsudaten; schmal, zusammengeklummt, so dass sie sich leicht in engere Cavitäten hinabführen lässt.

2) Ehem. Assistent am gerichtsärztlichen Institut der Universität KNUD SAND berichtete über die Casuistic von legalen Obduktionen mit Demonstration von Präparaten.

1. 40 jähriger Wilddieb, L. P. L., der, nachdem er einige Tage verschwunden war, unter mystischen Umständen in einem Wald mit grosser dilacerierter Schusswunde in der Schläfe gefunden wurde (Präparat). Er hatte auch typische Nageverletzungen (Feldmaus) an den Fingerspitzen (Präparat).

2. Identifizierungssache:

Unbekannte Frau am Meeresufer ohne Kopf gefunden. Wurde als eine einige Monate verschwundene, verheiratete Frau V. D. P. identifiziert, die an Mb. mentalis litt. Die Identifizierung gelang durch den Nachweis von Symptomen nach einer stattgefundenen Laparotomie und einer genauer localisierten subperitonealen Fibromyoma uteri, ein Befund, der völlig mit der Beschreibung im Jour-

nal über die verschwundene Frau, V. D. P., übereinstimmte, die sich kurze Zeit vorher im Sundby Hospital aufgehalten habe. — Es fand sich ausgesprochene Adipocirebildung (Präp.) und typische. hübsche »Schleifverletzungen«, besonders der Crura und der Fussknochen (Präp.).

3) Ehem. Assistent am pathologischen Institut des Bispebjerg Hospitals E. MEULENGRACHT:

a) *Diverticulum Meckelii cum heteroplasia mucosæ (Ventrikelschleimhaut). Ulcus pepticum diverticuli.*

Das Präparat stammt von einem 12 jährigen Knaben, der an septischer Endocarditis gestorben war. — Als zufälliger Sectionsfund fand sich ein Meckels Divertikel, 1,10 m von der Ileocoecalclappe an der dem Mesenterium abgewandten Seite. Das Divertikel war 9 cm lang und im aufgeschnittenen Zustand 3 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> cm breit. An der Spitze war es gekrümmt und bildete hier eine 3 cm tiefe und 2 cm breite Seitentasche. Die Schleimhaut in dieser Tasche zeigte eine faltige, unebene Oberfläche, wogegen die Schleimhaut im übrigen Teil des Divertikels dasselbe Aussehen wie die Darmschleimhaut zeigte. Durch Mikroskopie zeigte es sich, dass die faltige Schleimhaut in der Tasche von ganz demselben Aussehen war wie die Ventrikelschleimhaut mit palissadenartig geradestehenden Glandeln, mit typischen Kopf- und Belegungszellen, in keiner Beziehung von der Schleimhaut in einem normalen Ventrikel zu unterscheiden. — Der übrige Teil des Divertikels war mit einer Darmschleimhaut bekleidet.

Am Boden des Divertikels fand sich ein 1 Pfenniggrosses Ulcus mit scharfen Rändern und welches terrassenförmig ungefähr bis zur Serosa in die Tiefe ging. Es fanden sich an der betreffenden Stelle Omentadhärenzen an die Serosa. Das Aussehen der Wunde entsprach peptischer Ulcera im Ventrikel und Duodenum.

Der Redner erinnerte daran, dass Meckels Divertikel von mangelhafter Involution des Ductus omphalomesentericus herrührte, und führte an, dass man sowohl in den Divertikeln, als auch dann und wann im Umbilicus — ebenfalls als Reste des Ductus omphalomesentericus — verschiedenes Glandelgewebe, am häufigsten Pankreasgewebe, seltener Pylorusglandeln, Cardia glandeln, Glandeln von Ansehen wie Parotis gefunden hätte; dagegen nie eigentliche ventrikelschleimhaut. Es liesse sich also vermuten, dass das Vorkommen dieser Elemente von einer Neigung bei Entodermzellen des Keimganges (Dotterganges) herrühre, sich in Fällen gestörter und mangelhafter Involution zu den verschiedenen Epithelformen des Verdauungskanal auszudifferentiiren (Heteroplasi).

Es wurde vermutet, dass das Ulcus peptischen Ursprungs sei und durch Sekretion und Stagnation des »Magensaftes« im Divertikel entstanden sei. Es fanden sich keine andern Ulcerationen im Verdauungskanal. 14 Tage vor Mors hatte sich eine grössere Meläna gezeigt.



b. *Ulcus pepticum oesophagi mit Dilatationen und Hypertrophie des Oesophagus bei einem 2 jährigen Kinde.*

Der Patient war 1 Jahr lang wegen einer schweren Anämie von secundärem Typus im Hospital behandelt, ohnedass es möglich gewesen war eine Blutung nachzuweisen. Erst in den letzten paar Monaten vor Mors war die Aufmerksamkeit auf ein eventuelles Leiden irgendwo im Verdauungskanal gelenkt worden, indem sich andauernde Erbrechen einstellten und bei der Benzidinprobe kleine Mengen Blut in der Abführung nachgewiesen wurden (Webers Probe war negativ). — Mors wegen Anämie und Entkräftigung.

Bei der Sektion fand sich universelle Anämie, sowie im Oesophagus ein pfennigstückgrosses Ulcus mit scharfen Rändern und reinem Boden, das 2 ctm. über Cardia an der Vorderwand des Oesophagus lag. Am Boden des Ulcus sah man 2 kleine Prominenzen, die makroskopisch als Gefässlumina geschätzt wurden. Das Ulcus reichte bis in die Muscularis hinein. — Es fanden sich andere Ulzerationen weder im Oesophagus, noch im Ventrikel.

Der Oesophagus war in den untersten  $\frac{2}{3}$  stark dilatiert, die Breite war ungefähr doppelt so gross, wie bei einem ebenbürtigen, gesunden Kinde. Es zeigte sich keine Verengung an der Cardia, die im Gegenteil die breiteste Stelle repräsentierte, so dass die Dilatation des Oesophagus anscheinend ganz gleichmässig in den Ventrikel überging. — Es fand sich starke Hypertrophie der Musculatur. Die Schleimhaut war injiziert, und es zeigte sich mikroskopisch starke Oesophagitis. Der Ventrikel war ausgespannt, aber es fand sich kein Zeichen von Passagehinderung am Pylorus.

Man meinte, die Diagnose müsse auf *Ulcus pepticum oesophagi* mit secundärer Dilatation und Hypertrophie des Oesophagus durch Cardiaspasmen verursacht lauten. Andere Möglichkeiten, speziell primäre Dilatation, wurden erörtert.

Prof. FIBIGER hält es für am wahrscheinlichsten, dass das Ulcus im Oesophagus primär, die Dilatation secundär sei. Hat 4 idiopathische Dilatationen des Oesophagus gesehen; die Ulzerationen darin waren ganz anders, auch nach der Literatur sieht man selten so scharfe Ulzera wie hier bei idiopathischer Dilatation. Deutet auch die Möglichkeit einer Tuberkulose an, die im Oesophagus ein äusserst seltenes Leiden ist.

Dr. MEULENGRACHT: Das Ulcus ist nicht mikroskopiert, aber in den benachbarten Glandeln fann sich mikroskopisch keine Tuberkulose.

### 23. Versammlung, am $\frac{11}{1}$ 1917.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER, präsiidierte.

1) Prosektor am Komm. Hosp. Dr. med.

LAURITZ MELCHIOR:

a) 2 Fälle von *Fremdkörperappendicitis*, bzw. von einer Gräte und



einer Stecknadel hervorgerufen; erstere hatte eine Pyelothrombose, *Leberabszess und Empyem* veranlasst, letztere fand sich in einem *Brucksack*, die Nadel schwamm in Pus, der diesen umgab (Demonstr.) (ausführlicher in den Verhandlungen der Medic. Gesellsch. <sup>6</sup>/<sub>2</sub> 1917).

b) 1 Fall von *Empyema pleuræ nach Perforation durch das Diaphragma eines pericholecystitischen subphrenischen Abszesses* (Demonstr.).

c) 1 Fall sehr grosser Gallengangzysten, *intrahepatisch* mit calculi in einer cirrhotischen Leber gefüllt (Demonstr.).

d) 1 Fall von *abgekapseltem serösem peritonitischem Exsudat* von 1 1/2 Liter zwischen dem l. Leberlappchen und dem Ventrikel bei einem Patienten mit einer sehr grossen cirrhotischen und steatotischen Leber (Demonstr.).

e) 1 Fall von Erstickungstod bei einem 5 jährigen Knaben wegen *Perforation des unteren Endes der Trachea einer tuberkulösen Glandel* gut so gross wie eine Nuss, diese Glandel füllte vollständig das Lumen der Trachea; die übrigen Organe gesund, ohne tuberkulöse Veränderungen (Demonstr.).

f) 1 Fall von *Endophlebitis obliterans thrombotica in venæ hepaticæ* bei einer 22 jährigen Frau mit Stasenleber und acut entstandener Ascites.

g) 1 Fall von manneskopfgrosser *Hernia duodeno-jejunalis* (Treitzii) bei einer 65 jährigen Frau (Demonstr.).

h) 1 Fall von *Perforation der Aorta und Bildung eines Ruptura-aneurismas durch eine Nippsnadel im linken Bronchus*. Mors infolge Hæmoptyse wegen Brechens des Aneurismes im Bronchus (Demonstr.).

Prof. FIBIGER demonstrierte den in »Ugeskrift for Læger» 1916 S. 1582 von HORNE-MANN beschriebenen Fall einer Nippsnadel im Processus vermiformis. Hat selbst eine Reihe Fremdkörper im Proc. vermiformis, besonders Gräten u. a. bei Fischern gesehen. Auch Parasiten im proc. vermiformis sind nicht selten; aber sie haben selten pathologische Fälle zur Folge.

Prof. FIBIGER erwähnt (anlässlich der Demonstration des Empyems von Dr. MELCHIOR) den Infectionsweg von septischer Thrombose in V. portæ zur septischen Thrombose in V. cava inf., Emboli von hier aus nach der Lunge mit septischem Infarkt und Empyem.

Demonstrierte einen Fall von tuberkulöser Glandelperforation nach dem rechten Bronchus (Univ. path. anat. Museum).

Erwähnt die multiplen Leberzysten im Verein mit Nierenzystomen als eine Bildung für sich. Demonstrierte 2 Fälle aus dem pathologisch-anatomischen Museum der Universität von Zysten in Verbindung mit den Gallengängen im Hepar und neigt zu der Anschauung, dass das Leiden congenit sein könne, dem entsprechend, was man in der späteren Zeit über grosse Nierenzysten gemeint hat.

Macht darauf aufmerksam, dass lokale Leberstase vom Druck grosser Geschwulstmassen an V. cava inf. oder von directen Geschwulstneuwüchsen in dieser oder Vv. hepaticæ herrühren könne.

## 2) Assistenzchirurg

LAMBRETHSEN demonstrierte 2 Fälle von *Hæmatoma m. recti abdominis*, in der Sektionsstube des Komm. Hosp. beobachtet.

1. Von einem 56 jährigen Mann. Das Hæmatom hatte reichlich die Grösse eines Hühnereies; man sah die Fasern des Musc. rectus, besonders die nach hinten gelegenen Partien aus einander gesprengt, und der Raum war von teils flüssigem, teils koaguliertem Blute angefüllt. Das Leiden war ein zufälliger Sektionsfund bei einem Patienten, dessen Todesursache im übrigen war: Cirrhosis hepatis, Tub. pulm., Tub. peritonei, Ascites hæmorrhagica.

2. Von einer 70 jährigen Frau. Das Hæmatom hatte reichlich die Grösse einer geballten Faust, lag im untersten Teil des rechten M. rectus und bildete hier einen Tumor, der stark gegen die dem Peritoneum zugewandte Fläche prominierte. Das Leiden hatte in diesem Falle folgende klinische Symptome ergeben: plötzliche Schmerzen und eine schnellwachsende Ausfüllung in der rechten Seite des Unterleibes, welches die Überführung der Patientin von der medizinischen nach der chirurgischen Abteilung veranlasst hatte; es wurde jedoch auf Grund des geschwachten Zustandes der Patientin keine Operation vorgenommen, sondern die Diagnose lautete auf Tumor abdominis. — Als Todesursachen fanden sich bei der Sektion eine Hæmorrhagia cerebri lobi frontalis (Wallnussgross), sowie Bronchitis purulenta und Bronchopneumonien.

Die Fälle gehören zum Begriff *Spontanruptur des Muskels*, da ein so geringes Trauma wie Hustenstoss ihre Entwicklung auf Grund einer im voraus vorhandenen Neigung zur Hæmorrhagie bei einer besonderen Sprödigkeit der Gefässe verursacht hatte.

Der Redner berührte die schwierige Differentialdiagnose im Anschluss an einen früher veröffentlichten klinisch beobachteten Fall (Hosp. Tid. Maj 1915).

Prosektor Dr. L. MELCHIOR beobachtete klinisch einen Fall von Hæmatom im Musculus rectus, der das Verhältnis beleuchtete, dass, wenn das Hæmatom im Anschluss an ein direktes Trauma auftritt, sich auch eine andere Ursache als das Trauma fände. Der ca. 50 jährige Patient war ausgeprägter Alkoholist und auch Hæmophil. Nach einem Fusstritt in den Unterleib bekam er starke Magenschmerzen, am folgenden Tage zeigte sich ein kindeskopfgrosser, sehr empfindlicher Tumor adhärent an die vordere Bauchwand. 2 Tage später wurde der Patient in das Hospital aufgenommen und wegen Abscessus (sanguineus) parietis abdominis operiert.

24. Versammlung. am  $15\frac{2}{3}$  1917.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER, präsiidierte.

1) Dr. med. K. SECHER: *Kasuistische Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste bei Tieren.*

Demonstrierte Präparate von Geschwülsten bei Tieren, die im

pathologisch-anatomischen Institut der Universität untersucht waren.

1) Hautgeschwulst bei *Rana esculenta*. Hatte sich am Schenkel eines Frosches aus Ungarn entwickelt. Es handelt sich um einen Fall von Cystadenom, und er entspricht im Bau einem von MURRAY beschriebenen Fall, wo sich ein infiltrierendes Gewächs in der Tiefe fand. Auch im vorliegenden Falle konnte der Bau auf Malignität deuten, aber das infiltrierende Gewächs fehlte.

2) Geschwulst aus dem Vormagen eines Huhns. Es musste als Rundzellensarkom aufgefasst werden, da eine leukämische Geschwulst sich ausschliessen liess.

3) Ein Fall von Metaplasie des Epithels. Plattenepithel im Drüsenmagen eines Huhns. Ein ähnlicher Fall scheint nicht früher beschrieben zu sein.

4) Teratom aus dem Ovarium einer Maus.

5) Eine Zyste an der Zungenbasis einer Maus. Wird als Rest des Ductus thyreoglossus aufgefasst.

6) Atherombildung in der Haut einer Feldmaus.

7) Fibrom in der Haut einer braunen Ratte,  $5,5 \times 5 \times 3,5$  ctm gross.

8) Ein Fibrosarkom in der Haut einer braunen Ratte,  $7 \times 5,5 \times 3$  ctm gross.

9) Ein Fall von Angiosarkom oder Peritheliom, das vom Knochenmark einer bunten Laboratorienratte mit Metastasenbildung in den Lungen ausgeht. Ein ähnlicher Fall scheint früher nicht beobachtet zu sein.

10) Ein Ovarientumor, 3 ctm im Durchschnitt, aus einer bunten Laboratorienratte. Die Diagnose war: Kystoadenoma papilliferum mit carcinomatöser Umbildung.

(Veröffentlicht in der Zeitschrift für Krebsforschung 1917. Bd. 16.)

Prof. FIBIGER erwähnte, nach seiner Erfahrung wären nicht immer *viele* Parasiten nötig in einem Ventrikel, der der Sitz einer Geschwulstenwicklung auf Grund dieser Parasiten sei. Teils können die Parasiten sehr schwierig nachzuweisen sein, teils meint F. selbst beobachtet zu haben, dass sie schnell verschwinden können und dennoch eine Wirkung ausgeübt haben, die fortsetzt und eine Geschwulstbildung zur Folge hat. F. findet es deswegen sogar wahrscheinlich, dass die entwickelte Metaplasie des Ventrikelepithels bei dem von SECHER erwähnten Huhn die Folge einer Parasiteneinwirkung sei.

Anlässlich des Falles von SECHER, wo es sich um einen epithelialen Tumor bei einer Ratte handelt, die bei Spiroptera-Fütterung kein Carcinom in Ventrikel bekommen hatte, könnte man an APOLANTT Theorie denken, dass das Vorhandensein des Tumor an einer Stelle das Vorkommen an einer andern Stelle bei demselben Individ ausschliessen sollte. F. konnte deswegen feststellen, dass es bei einer andern von SECHERS Ratten mit Carcinom im Ovarium gerade gelungen war ein Spiroptera-Carcinom im Ventrikel hervorzurufen.

F. ist nicht sicher, dass der Cancer bei Ratten weiter häufig sei. Die epithelialen oder fibroepithelialen Tumores sind freilich häufig;

allein in Bezug auf die eigentlichen Cancer kommen vielleicht die englischen Statistiker der Wirklichkeit am nächsten. Endlich ist es offenbar schwer statistische Schlüsse für Ratten im Allgemeinen zu ziehen. Jedenfalls besteht für Spiroptera-Cancer ein bedeutender Unterschied bei den verschiedenen Rattenrassen; vielleicht kann dasselbe für die andern epithelialen Tumores gelten.

## 25. Versammlung, am $\frac{8}{11}$ 1917.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER, präsiidierte.

1) Assistent am pathologischen Institut des Komm. Hosp.

J. FOG:

a) *Ruptura diaphragmatis*.

20 jähriger Mann zwischen 2 Eisenbahnwagen geklemmt. Mors nach  $1\frac{3}{4}$  Tagen.

Ruptur im vorderen Teil der rechten Seite, 8 ctm im Diameter. Prolaps des rumpierten Lebergewebes, sowie der r. Niere, der sich oben im Thorax disloziert findet, abwärts und hinterwärts. Die Niere sehr blass; bei Mikroskopie: Komplette Nekrose der Corticalis.

b) *Cholecystitis hyperplastica* mit *Fibroma ad vesicam felleam* (haubenförmig, gänseeigross,  $2\frac{1}{2}$  cmt dick).

63 jährige Frau. Zufälliger Sectionsfund.

(Veröffentlicht in der Bibliothek for Lager. 1919.)

c) *Tumor ovarii*.

22 jährige Frau. Mischungstumor von Demoid og Cystadenocarcinom.

Knapp manneskopfgross. Gewicht: 1700 gr. Teils Hohlräume mit Fett und zahlreichen Haaren (Dermoid), teils zystische fibröse Hohlräume (Cystadenom), teils grössere solide Partien (Adeno Carcinom).

Prof. FIBIGER fandt die demonstrierte Cholecystitis mit fibromartigem Gebilde herum besonders selten. Stellte betreffs der Ätiologie fest, dass etwas derartiges sich auf Grund der Infektion mit Parasiten (Ikter) soll finden können.

J. FOG kannte in den Daten der Patientin nichts zur Erläuterung der Frage. Hatte keinen entsprechenden Fund in der Literatur.

Dr. MELCHIOR betrachtete die Bildung vielmehr als das Produkt einer chronischen Entzündung, eine »Pericholecystitis hyperplastica fibrosa«; hatte ähnliches in der Tunica vaginalis propria testis gesehen.

2) Prosektor am Komm. Hosp.

Dr. LAURITZ MELCHIOR

gab einen Bericht und zeigte Präparate von 2 Syphilitikern vor, Männer von bezw. 29 und 46 Jahren, die an einer Lymphogranulomatosis gestorben waren und in der Sektionsstube des Komm. Hosp. seciert waren.



Ging gründlicher auf die Aetiologie dieser Krankheit ein, speziell auf eine etwaige ätiologische Verbindung mit der syphilitischen Infektion.

(Veröffentlicht in Ugeskrift for Læger 1917.)

Prof. FIBIGER meinte, dass die Lymphogranulomatose eine verschiedene Aethiologie haben könne. Jedoch könne man wohl mit gleichem Rechte behaupten, dass die L. von einer Tuberculose herrühre, als dass sie von Syphilis herrühre; sie komme ja mit beiden zusammen vor. Jedoch sei — dem Verhältnisse zwischen der Tuberculose und Lepra entsprechend — davor zu warnen hieraus auf direkte Causalitätsverhältnisse zu schliessen. Man könne mit gewissem Rechte behaupten, dass das Zusammentreffen mit der Syphilis sowohl, als auch mit der Tuberkulose zufällig sei.

F. habe später eine Durchsicht seiner von MELCHIOR erwähnten früheren Arbeit über viscerale Syphilis (Festschrift für ORTH) vorgenommen, und stelle sich nun zweifelnd zur Aetiologie. Es ist nicht gelungen jetzt Spirochäten nachzuweisen. Histologisch glich das Gewebe wohl zum Teil einer Granulomatose, jedoch nach Ansicht des Redners nicht so sehr, dass anzunehmen wäre, dass das Leiden wirklich eine Granulomatose sei. (Spätere Hinzufügung.)

3) Assistent in der Abt. C des Reichshospitals

KNUD SAND: Darstellung haltbarer v. GIESON-HANSEN Präparate. (Veröffentlicht in Hospitalstidende 1917.)

## 26. Versammlung, am $21\frac{1}{2}$ 1918.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER, präsiidierte.

1) Prof. FÖLGER: *Ueber das Retinagliom beim Pferde.*

Diese Geschwulstform war betreffs des Pferdes bisher nicht in der Literatur erwähnt. Der Referent wäre mit Erfolg in den Besitz zweier Fälle gekommen. Der eine dieser war rechtsseitig und trat bei einer 2 jährigen Stute auf; der Tumor entwickelte sich zu einem Umfang von der ungefähren Grösse zweier gebalter Fäuste, indem der Bulbus oculi in sehr grosser Ausdehnung die Geschwulstbildung (Exophthalmia fungosa) in sich aufnahm. Nach Exstirpation der Geschwulst entwickelten sich ausgedehnte Metastasen in den retropharyngealen und den cervikalen Lymphdrüsen, und das Tier starb infolge acuter Bronchopneumonie (Fehlschluckpneumonie). Metastasen nach den inneren Organen fanden sich bei der Sektion nicht.

Fall 2 betraf eine 5 jährige Stute. Die Geschwulst war hier, wie es nach dem Bericht des behandelnden Tierarztes schien, intrabulbär, kam jedoch unglücklicherweise nicht zur weiteren Untersuchung, nachdem das Auge durch Operation entfernt war, da es im damaligen Zeitpunkt aussehen konnte, als ob das Augenleiden eine durch ein früher eingetretenes Trauma veranlasste Entzündung sein könnte. — 2—3 Monate nach der Operation zeigten sich in-



dessen sehr grosse Geschwulstinfiltrationen in den Luftröhrenkopf — und Ohrspeicheldrüsenregionen, sowie abwärts längs der Unterseite des ganzen Halses, ganz bis zum Brusteingang. Bei der Sektion fand der Tierarzt diese Neubildungen und sandte Teile derselben an den Referenten ein, der infolge mikroskopischer Untersuchung die Diagnose: Retinagliommetastasen stellte. — Die inneren Organe schienen auch hier unberührt gewesen zu sein.

Bei der histologischen Untersuchung fand man in beiden Fällen sehr charakteristisch gebaute Retinagliome vor, die sich durch eigentümliche, perivascular angeordnete »Scheiden« der Gliomzellen und durch die sogenannten »Rosetten« (»Hohlkugeln«) auszeichneten. Die Geschwulstgewebe waren ausserdem stark hämorrhagisch infiltriert und neigten zur Nekrose. (Es wurden sowohl makroskopische, als auch mikroskopische Präparate demonstriert.) Eine ausführliche Beschreibung der Fälle findet sich in der Jahresschrift der »Kgl. Veterinär- og Landbohøjskole 1918«, S. 257—281 (mit 13 Figuren) worauf verwiesen wird. (Mit deutscher Zusammenfassung.)

Dr. med. RÖNNE hebt aus der Krankengeschichte in Prof. FÖLGER'S Fall 2 den Umstand hervor, dass sich nach der Operation fortgesetzt Granulationsgewebe in der Orbita zeigte. Dies spreche sehr stark dafür, dass im entfernten Auge wirklich ein Gliom gewesen sei. — Der Redner fragt, ob man nirgends im Präparat — sowie bei Menschen — einen direkten Uebergang der Retina in den Tumor sehen könne; man scheine doch in dem Präparat makroskopisch solche Reste des Bulbus unterscheiden zu können, so dass es denkbar sei, dass sich auch Retinareste fänden. Erwähnte, dass die Bilder in hohem Grade einem Retinagliom glichen.

Prof. FÖLGER habe gerade ein Gewebe aus dem Papillengebiet untersucht, jedoch ohne Retinareste zu finden.

2) a. Dr. VILHELM JENSEN: *Ueber die Entwicklung des Paragonimus Westermanni*. Referat von NAKAGAWA: Human pulmonary Distomiasis. Journal of exp. medecine Bd. 26. S. 297—324.

Von dem in Ostasien häufig vorkommenden Lungenegel wusste man früher nur, dass er Induration der Lunge und Hämoptyse hervorrief, und dass die Eier mit dem Auswurf entleert wurden, wo nachher im Wasser eine Larve, ein fimmerbekleidetes Miracidium dem Ei entschlüpfte.

NAKAGAWA hat jetzt die ganze Entwicklung durch alle Stadien verfolgt.

Zuerst tritt die Larve in gewisse Formen von Schnecken hinein, die zum Geschlecht *Melania* gehören. Hier werden besonders in den Lungen Sporozysten gebildet, in denen sich wieder mehrere Cercarien entwickeln. Diese Cercarien kommen, wahrscheinlich dadurch, dass die Schnecken gefressen werden, in Krabben, dem Geschlecht *Potamonan* gehörend, hinüber, wo die Schmarotzer sich besonders in den Kiemen festsetzen, doch auch z. B. in der Leber.

Durch Fütterungsversuche mit Hündchen und Kätzchen konnte NAKAGAWA zeigen, dass die Egel von dem Darm durch die Wand

in die Peritonealhöhle hinauswandern, dann in der Leber ein wenig herumziehen und weiter durch Diaphragma und Pleurahöhle endlich in die Lunge.

Prof. FIBIGER verstehe, dass diejenigen Veränderungen in der Lunge, welche vom Leberegel herrühren, chronische Bronchiektasen und Pneumonie seien. Es seien in den späteren Jahren immer mehr Formen bösartiger Geschwülste beobachtet, die von Parasiten herrühren, speziell Fälle von primärem Leberkrebs, der durch *Distomum spatulatum* und *Distomum japonicum* verursacht sei. Der Professor fragt, ob in den neuen Untersuchungen etwas über die Fälle von Lungentumores vorliege.

Dr. VILH. JENSEN habe derartige nicht erwähnt gefunden.

b) Dr. VILH. JENSEN: *Bemerkungen anlässlich Dr. Sands Vortrag über Chloroform-Damar als Einschlussmittel für Van-Gieson Präparate.* (25. Versammlung.)

Natürlich habe ich auch erfahren, dass Van-Gieson Präparate in Xylol-Damar sehr oft schnell abbleichen und ich habe voriges Jahr versucht die Pikrinsäure, die ich für die schädliche Wirkung verantwortlich machte, durch andere gelbe Farbstoffe zu ersetzen, doch sind alle Kombinationen mit oder ohne schwache Säuren ganz fehlgeschlagen.

Mit um so grösserer Freude hörte ich von Dr. SANDS Erfahrungen mit Kloroform als Lösungsmittel für Damarharz. Die Unannehmlichkeiten, die sich an seine Anwendung knüpfen, sind nicht grösser, als dass sie mit ein wenig Geduld überwunden werden können.

Das Chloroform hat aber mehrere Unannehmlichkeiten, die bewirkt haben, dass frühere Untersucher, die es geprüft haben als Lösungsmittel für Harze, es wieder verliessen.

Schon FOL schreibt in seinem Lehrbuch der vergleich. mikroskop. Anatomie 1896, S. 139, dass in Kloroform oder Alkohol gelöste Harze recht bald hart und spröde werden, nehmen krystallischen Bau an und lassen Luftblasen entstehen, so dass das Präparat zu grunde geht. Später sagt er: Kloroform ist also nur zulässig als Verdünnungsmittel für das an sich weiche Kanadabalsam. Unter der Besprechung von Damarharz schreibt er, dass man sich hüten soll Damar in Kloroform oder Benzol zu lösen. Er empfiehlt Terpentin. GUSTAV MANN schreibt 1902 in seinem vorzüglichen Buche »Physiological Histology» S. 379, dass die am meisten benutzten Lösungsmittel für Harze durch Oxydation Säure geben, und das Kloroform als Lösungsmittel zu benutzen ist vielleicht ebenso schlecht, weil es durch die Einwirkung des Lichtes zum Carbonylchlorid und Salzsäure oxydiert wird. Benzol verändert sich viel schwerer.

In LEE und MAYERS Grundzüge der mikroskopischen Technik wird genannt, dass schon 1865 BÖHMER das Kloroform verwendete als Lösungsmittel für Harze und es wird zugefügt: Vor der Lösung von Damar in Kloroform hat schon FOL mit Recht gewarnt.

Hierzu kommen noch eigene Erfahrungen, die zeigen, dass viele

Bakterienpräparate besonders nach GRAM gefärbt in Xyloldamar nur begrenzte Haltbarkeit haben.

Hier lässt sich aber schwerlich Kloroform anwenden, weil es sehr schnell die meisten Anilinfarben auszieht.

Nach Dr. SANDS Mitteilung bekam ich Lust die von ihm angegebene Methode auf mehrere der Flüssigkeiten zu probieren, die als Lösungsmittel für Damar gedacht werden könnten besonders den Farbstoffen gegenüber, die am meisten in der Bacteriologie eine Rolle spielen.

Es wurden geprüft: Pikrinsäure, Säurefuchsin, GRAM (d. h. Methylviolet-jodverbindung), CLADIUS (d. h. Methylviolet-pikrinsäureverbindung), ROMANOWSKY (d. h. Leishmannpulver, Damar und als Dr. SAND Gewebsschnitte nach Van-Gieson gefärbt.

Das Ergebnis sieht tabellarisch so aus:

	Pikrinsäure	Säure fuchsin	Gram	Cladius	Romanowsky	Damar	Schnitte
Xylol . . . . .	++	0	+	(+)	+	Klar	Unverändert
Tolnol . . . . .	+++	0	++	+	+	Klar	Blaulichrot
Techn. Benzol . . .	+++	0	++	+	+	Leicht unklar	„
Reines Benzol . . .	+	0	++	+	+	„	Unverändert
Benzin 85° . . . .	0	0	0	0	(+)	Milchig	Gelblich
Benzin 110° . . . .	0	0	0	0	0	Fast klar	Unverändert
Kloroform . . . . .	+	0	+++	+++	+++	„	Blanlichrot
Aceton . . . . .	+++	++	+++	++	++	Klnmpig	Blau
Tetrachlorkohlenstoff	0	0	(+)	+	+	Zweischichtig	Unverändert
Terpentin . . . . .	+++	0	0	(+)	(+)	Leicht unklar	Abgeblasst
Schwefelkohlenstoff .	0	0	+++	+	+	Klar	Unverändert

(0 = keine Lösung, (+) = sehr schwache Färbung, + = deutliche Färbung, ++ = starke Färbung und +++ = sehr starke Färbung.

Man sieht, dass die zwei Benzine die schwächsten Lösungsvermögen gegen die geprüften Farbstoffe haben, Am meisten zu empfehlen wäre hiernach das schwere Benzin mit Siedepunkt 110°.

Es ist doch ebenso wenig wie mit Kloroform möglich eine ganz klare Lösung herzustellen; doch lässt sich ohne besondere Schwierigkeiten eine genügend klare Lösung von passender Stärke dadurch herstellen, dass man 200 gr. Damarharz mit 300 cem Benzin übergießt, in Thermostat bei 37° hinstellt und auf Wärmetrichter filtriert.

Je weniger Benzindamar man braucht, desto weniger Wahrscheinlichkeit für Luftblasenbildung.

Die Verwendung von Benzindamar hat sich für mich bis jetzt gut bewährt.

Dr. SAND setzte den Beginn der vorliegenden Frage auseinander, indem er betonte, dass die in der letzten Versammlung erwähnten Untersuchungen ganz voläufig gewesen wären. Als einen praktisch wichtigen Umstand betreffs der Lösung von Damar in Benzin erläuterte der Redner, dass selbst, wenn die Lösung sofort unklar sei, dieselbe oft beim Hinstellen klar werde, vielleicht sogar erst nach langer Zeit. Behauptete, dass die vorgeschlagenen Methoden eine sehr lange Beobachtungszeit erfordern.

Dr. L. MELCHIOR bezweifelt, dass sich hinsichtlich der Bakterienfärbung dieser Versuche etwas sicheres schliessen liesse. Der Farbstoff sei ja in gefärbten Präparaten an die Bakterien-substanzen geknüpft, vielleicht auf eine besondere Weise.

Dr. VILH. JENSEN: Die Beobachtungszeit sei noch zu kurz; jedoch zeigen einzelne bisherige Beobachtungen die Richtung an, dass die praktischen Verhältnisse zu den Reagenzglasversuchen stimmen.

Dr. SAND glaube, dass die Auflösbarkeitsverhältnisse kaum allein entscheidend seien; das Gebundensein der Farbe an den Eiweissstoff könne sich vielleicht ganz abweichend verhalten.

## 27. Versammlung, am $11\frac{1}{3}$ 1918.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER, präsiidierte.

1) Prosektor, Dr. med. EIKEN: *Ein Fall von Osteogenesis imperfecta mit osteomalacieähnlichem Knochengebilde.*

Die histologische Untersuchung eines in klinischer Beziehung sicheren Falles von Osteogenesis imperfecta zeigte eine bedeutende Abweichung von der allgemeinen Auffassung dieser Krankheit, der zufolge die pathologischen Veränderungen im wesentlichen von mangelhafter Entwicklung normalen Knochengewebes herrühren, während dieses sich hier sehr kalkarm und in grosser Ausdehnung von eigentümlichem knorpelartigem (chondroidem) Bau fand. Bei Durchsicht der Literatur, wird nachgewiesen, dass sich häufig wesentliche Abweichungen ähnlicher Art von den normalen Verhältnissen finden, weswegen die allgemeine Vorstellung bei Osteogenesis imperfecta über die schwach ausgesprochene enchondrale und perichondrale Verknöcherung von normalem Typus zu modifizieren oder vielleicht ganz zu ändern sei, da es sich sicherlich nicht nur um quantitative, sondern auch in wesentlichem Grad um qualitative, Veränderungen handle.

Die herabgesetzte Knochenproduktion rühre im vorliegenden Falle sozusagen ausschliesslich von herabgesetzter Wirksamkeit seitens der



Osteoblasten her, da sich nur bei der perichondralen Verknöcherung eine äusserst geringe Anzahl osteoklastähnlicher Riesenzellen fanden. Bei den früher berichteten Fällen sei das gemeinsame Verhältnis zwischen der Menge der Osteoblasten und der Osteoklasten sehr wechselnd, während die Knochenproduktion im Grossen und ganzen gleich sei, so dass man annehmen müsse, dass auch die Wirksamkeit der Osteoklasten sehr gering sei. Es sei deswegen als wahrscheinlich zu betrachten, dass die besonderen Knochenverhältnisse bei Osteogenesis imperfecta erstens ganz oder im wesentlichen von einer herabgesetzten Funktionsfähigkeit seitens der knochenbildenden Elemente, zweitens von einer mangelhaften Fähigkeit beim neugebildeten, teils abnorm gebauten Gewebe, Kalk aufzunehmen, herühren.

Wie auch bei anderen Fällen, so fanden sich an verschiedenen Stellen klumpige oder rosettenartige Bildungen, die wahrscheinlich als Frakturprodukte aufzufassen seien, und die hier eine starke Kalkreaktion ergaben, welches zeigt, dass die Kalkarmut der Knochen von einer Entwicklungsanomalie und nicht von mangelhafter Kalkhaltigkeit im Organismus herrühren müsse.

Ausser den oben angeführten Verhältnissen wurde eine Reihe anderer Eigentümlichkeiten nachgewiesen, die es im Verein mit den früher erwähnten Resultaten der Untersuchung wahrscheinlich machen, dass der vorliegende Fall der Osteomalaciegruppe nahestehe, und es findet sich jedenfalls ein Grund zur Annahme, dass sich dieses einmal von der Osteogenesis imperfecta im Allgemeinen wird sagen lassen.

(Veröffentlicht in Zieglers Beiträgen 1918.)

Prof. FIBIGER erinnerte an MÖRPUROGOS bekannte Untersuchungen, wo er durch Einspritzen von Staphylokokken eine Osteomalacie bei den alten Individuen, Rachitis bei den jungen hervorrufen konnte.

2) Prof. FÖLGER: *Ein Fall von Guanininfiltration in der Milz u. a. Organen eines Ochsens.*

Demonstration der Präparate der Milz zweier Ochsens. In beiden Fällen fand sich die Milz sehr stark vergrössert, zugleich damit, dass ihre Pulpa ganz verändert war, nahezu lehmartig von Aussehen. In dem einen der Fälle fanden sich ausserdem Infiltrationen, der Form nach makroskopisch hervortretende Marmorierungen von gelber Farbe, in den Lymphdrüsen, besonders jedoch in den Portallymphdrüsen, sowie im interacinösen und periportalten Bindegewebe der Leber. Die letzteren Infiltrationen traten fleckenweise verteilt recht zahlreich auf, besaßen aber nur einen geringen Umfang.

Bei der Mikroskopie wurde eine Ablagerung kleiner runder, leuchtender Körperchen in den Zellen nachgewiesen, die gewissermassen Lymphozyten glichen, und die, wie in der Milz, sozusagen völlig allen andern Zellformen substituiert zu haben schienen.

Bei eingehender chemischer Untersuchung bestimmte Prof. K. RÖRDAM den Stoff als Guanin.



Infiltrationen dieser Art scheinen bisher nur selten bemerkt gewesen zu sein, allein es findet sich jedoch in der Literatur ein von E. JOEST beschriebener Fall von Xanthininfiltration, der augenscheinlich den beiden hier erwähnten sehr gleicht. Ausserdem hat DOBERS einen Fall beschrieben, der makroskopisch eine Ähnlichkeit mit diesen aufgewiesen zu haben scheint, bei welchem aber eine Jecorin- (Lecithin-) Infiltration vorlag.

(Veröffentlicht in der Jahresschrift der »Kgl. Veterinär- og Landbohøjskole 1918«.)

Prof. FIBIGER hatte persönlich ähnliche Fälle bei Menschen nie beobachtet, und hatte bei Durchsicht einer recht bedeutenden Literatur nichts darüber gefunden.

3) Prosektor FABRICIUS-MÖLLER: *Ein Fall von Invaginatio ventriculi.*

66 jährige Frau zeigte plötzlich Symptome, die auf hochsitzenden Ileus deuteten. Starb im Laufe von 4  $\frac{1}{2}$  Tagen. — Bei der Sektion fand sich als Ursache zu ihrem Fall eine acute Pylorusstenose, durch Invaginatio ventriculi in Pars pylorica, und Incarceration im Duodenum von einem grossen gestielten Ventrikelpolypen hervorgerufen, der sich infolge Mikroskopie als ein Adenopapillom (Carcinom?) gebaut zu sein zeigte. Die in der Literatur berichteten Fälle von Ventrikelinvasion (LOTSCH, VADE, EDERLEN) wurden referiert.

(Veröffentlicht in Hospitalstidende 1918.)

Prof. FÖLGER kenne keinen ganz ähnlichen Fall aus der tierärztlichen Pathologie; recht oft aber findet sich bei Hunden Invagination des Pars pylorica im Fundus ventriculi infolge von Erbrechen — in der Regel schnell vorübergehend.

## 28. Versammlung, am $10\frac{1}{2}$ 1919.

Der Vorsitzende, Prof. FIBIGER, präsiidierte.

### 1) Generalversammlung.

2) Prosektor FABRICIUS-MÖLLER: *Ein Fall von Chordoma malignum.*

An einem 16 jährigen Mann, der mehrere Jahre hindurch an Symptomen von Nasenrachenpolypen gelitten hatte, wurden 1914 aus dem Nasenrachenraum knorpelartige Geschwulstmassen entfernt. Ca. 4 Jahre später ein Rezidiv mit Eukleation mehrerer erbsen-nussgrosser Knoten einer ähnlichen Konsistenz. Keine Anzeichen eines Einwachsens in Cavum cranii.

In beiden Fällen zeigte die Mikroskopie, dass es sich um einen Tumor handelte, der aus netzförmig geordneten Zellstrichen bestand, zwischen ihnen eine schleimhaltige Interzellulärsubstanz,

Die Zellen enthielten zahlreiche, grosse ovale oder kreisförmige Vacuolen.

Auf Grund des histologischen Bildes wurde die Diagnose *malignes Chordom* gestellt.

Nach einer kurzen Durchsicht der Literatur über Cordome wurde ein ähnlicher Fall von malignem Cordon mit Einwuchs in den Nasenrachenraum ausführlicher besprochen, der von LINCK in ZIEGLERS *Beiträgen* Bd. 46, 1909 veröffentlicht ist.

Demonstration von mikroskopischen Präparaten,  
(Veröffentlicht in Hospitalstidende No. 21. 1919).

3) Prof. Dr. FIBIGER: *Carcinosarcoma oesophagi*. Der Redner berichtete über einen neuen Fall dieser ausserordentlich seltenen Geschwulstform. Er wurde an einem 73-jährigen Mann nachgewiesen, der  $\frac{1}{2}$  Jahr die gewöhnlichen Symptome eines Oesophaguscarciner gezeigt hatte. Bei der Sektion fand sich im untersten Teile der Speiseröhre ein ca. 15 cm langer, zylindrischer, glatter Tumor von Daumesdicke, der durch einen ganz dünnen Stiel mit der Wand verbunden war. Histologisch bestand die Geschwulst aus a) Partien, die ein verhorntes Plattenepithelcarcinom von gewöhnlichem Typus und ein Carcinom von tubulärer Form enthielt. — b) Partien, die aus reiner Spindelzellensarkomstruktur bestanden, die hie und da kleine mehrkernige Zellen enthielten. — c) Partien, die aus beiden Komponenten in intimer Mischung aufgebaut waren — und endlich aus d) Partien der letzteren Art, die Massen enormer mehr- und vielkerniger Riesenzellen enthielten, die häufig um die verfallenden carcinomatösen Epithelschichten und in der Nähe derselben lagerten, weswegen der Redner dazu neigte diese Riesenzellen als Nekrophagen zu betrachten.

Die Struktur der Geschwulst entsprach im Ganzen völlig den früheren Beschreibungen eines Carcinosarkoms, auch Nekrophagen, wie die erwähnten, waren beobachtet.

Im Ganzen lagen, soweit der Redner überschauen konnte, 20—30 Beobachtungen von Carcinosarkom vor, in der Speiseröhre war diese Geschwulstform früher mit Sicherheit nur einige Male nachgewiesen; die erste Beobachtung rührt von VON HANSEMANN, die zweite, über welche ausführliche Berichte vorlagen, von HERXHEIMER her. Nach Ansicht des Redners verbargen sich möglichenfalls noch ein paar Fälle unter den ca. 25 bisher veröffentlichten Beobachtungen vom Oesophagussarkom.

Die Pathogenese solcher Geschwülste auf Grund einer einzelnen Beobachtung zu deuten, war natürlich nicht möglich, aber es lag doch in der experimentellen Krebsforschung eine Reihe von Beobachtungen vor, die es ebenso, wie die histologische Untersuchung ermöglichte, dass der erste ursprüngliche Teil der Geschwulst ein Carcinom gewesen war, und dass sich der sarkomatöse Teil sekundär entwickelt hatte, und zum Teil das Carcinom überwachsen hatte. Der Redner erinnerte an die bald ansehnliche Beobachtungsreihe (EHRlich, APOLANT, BASHFORD, HAALAND, LEWIN u. a.), die be-

wiesen hätte, dass sich in gewissen Fällen durch Transplantation des Carcinoms ein Carcinosarkom oder Sarkom bei dem Tiere entwickeln könnte, auf welches das Carcinom transplantiert worden sei.

Diese Beobachtungen werden gewöhnlich dadurch erklärt, dass das Carcinom bei gewissen besonders disponierten Individuen imstande war, eine so starke und abnorme Proliferation des Bindegewebes hervorzurufen, dass dieses sarkomatös wurde — was im übrigen gut stimmte teils a) zu andern experimentellen Beobachtungen, die bewiesen hatten, dass sich das Bindegewebstroma transplantiert Carcinome nicht aus transplantiertem Bindegewebe und Stroma, sondern aus Bindegewebe bei demjenigen Tiere entwickle, auf das die Transplantation geschehe — teils b) zur unzweifelhaften durch Beobachtungen an Menschen bewiesenen Fähigkeit gewisser metastatischer Carcinome eine Proliferation des Gewebes hervorzurufen, in welchem sie lagern (osteoplastische Carcinome); dass individuelle und Rassenunterschiede in der Fähigkeit des Organismus vorlagen mit Bindegewebeproliferation auf die verschiedenen Einwirkungen zu reagieren, liess sich wohl kaum bezweifeln. Der Redner wolle so z. B. an die unzweifelhaft weit grössere Neigung pigmentierter Menschenrassen, besonders die der Neger erinnern, vom Keloid angegriffen zu werden, als es bei der weissen Rasse der Fall sei. Nach den Untersuchungen des Redners über Spiroptercancer schienen ferner nach den bisher angestellten Versuchen spiroptercinfizierte braune wilde Ratten geneigter zu sein, grosse knollige Bindegewebeschwülste im Darmkanal, aber nicht Carcinom zu entwickeln, als die schwarzbunten, bei denen das Carcinom in gewöhnlicher Weise erschien. Grosse Bindegewebeknoten waren bisher bei dieser letzten Rasse nicht beobachtet.

Alles in allem müsste der Redner es dennoch für wahrscheinlich halten, dass in dem hier vorgezeigten Falle ein primäres Carcinom mit sekundärer Sarkombildung vorläge, eine Auffassung, die auch HERXHEIMER bei dem von ihm beschriebenen Falle verträte.

Metastasen wären nicht beobachtet, weder bei diesem, noch beim Falle des Redners.

Prof. FIBIGER demonstrierte alsdann *einen Fall von Myeloma columnæ*.

## 29. Versammlung, am $24/3$ 1919.

Der Vorsitzende, Dr. LAURITZ MELCHIOR, präsiidierte.

1) Prosektor an der Tierarzeneischule A. MÖLLER-SÖRENSEN: *Ein Fall von Struma intrathoracica beim Hunde*.

(Veröffentlicht in der Jahresschrift der »Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole«. Kopenhagen 1919 [mit deutscher Zusammenfassung].)

Der Vorsitzende fragte, ob die Ausdrücke »Adenom» und »Hyperplasi» einen wirklichen Unterschied bezeichneten; beim Struma sei ja gewöhnlich nur eine Hyperplasie.

Prosektor MÖLLER-SÖRENSEN gab zu, dass im ersten Falle der Bau so typisch sei, dass die Bezeichnung Hyperplasie die richtigste zu sein schien. Im zweiten Falle seien die Zellen unregelmässiger (ohne dass jedoch vermeintlich von einer Malignität die Rede sein könne), so dass der Ausdruck Adenom sicherlich anzuwenden sei.

Der Vorsitzende nahm an, dass eine Reihe von Fällen von Struma maligna aus der Glandula parathyreoides ausgehe.

2) Assistenzarzt H. C. HALL: *Nachweis von Spirochäten im Gehirn bei Patienten mit Dementia paralytica.*

Der Referent sprach zuerst von den Schwierigkeiten, die sich an den Nachweis von Spirochäten im Zentralnervengewebe knüpfen, indem er die verschiedenen Modifikationen der Levaditis Methode auseinandersetzte, die namentlich NOGUCHI und JAHNEL angegeben haben, um die Mitimprägung der Neurofibrillen beim Silberschwärzen zu vermeiden. Der Redner hätte selbst die verschiedenen Methoden geprüft und ausgezeichnete Spirochätenbilder mit JAHNELS Modifikation bekommen (Pyridin-Uran-Silbernitratprozedure). Zwei Fälle von typischer klinischer Dementia paralytica, auf Spirochäten untersucht, und in beiden Fällen fanden sich Spirochäten, im einen nur wenige zerstreute Foci, im andern ausserordentlich zahlreiche diffus gelagerte Spirochäten, mehr als den grössten Teil der Cortex.

Der Redner erwähnte nun auf Grund eigener Untersuchungen und der anderer nähere Einzelheiten über das Verhältnis zwischen den Spirochäten und der pathologischen Anatomie der Paralyse und schloss damit die biologischen Eigentümlichkeiten hervorzuheben, welche die Paralyse Spirochäten von den allgemeinen Syphilis-Spirochäten unterscheiden.

(In ausgedehnter Form in Hospitalstidende 1919 veröffentlicht.)

3) Professor Dr. V. ELLERMANN: *Ein Fall von Myelom.*

Es handelt sich um einen 54 jährigen Mann, der am <sup>22</sup>/7 1916 in die Abt. C. des Bisbebjerg Hospitals aufgenommen wurde und hier am <sup>28</sup>/10 1916 starb. Aus dem Journale geht hervor, dass es bis zu <sup>3</sup>/4 Jahr vor der Aufnahme gesund war, als er fiel und sich den Rücken zerschlug. Er lag 14 Tage zu Bett mit Schmerzen und stand dann auf. Bald hernach begannen die Schmerzen jedoch wieder und haben seitdem zugenommen. Sie strahlen von der Columna nach den Seiten aus. Bei der Untersuchung fand sich kein Gibbus, keine Empfindlichkeit der Columna. Bei der Röntgenuntersuchung nichts sicheres pathologisches. Die Temperatur normal. Der Harn ohne Albumen.

Bei der Aufnahme war die Hämoglobinmenge 50 % (Sahli), und es fanden sich 2,9 Millionen rote Blutkörperchen, 27,000 weisse. Zum Schluss fanden sich Hb 32, rote Blutkörperchen 1,7 Mill. und weisse 30,000 (im Trockenpräparat viele grosse lymphocytäre Zellen). Die



klinische Diagnose: Anæmia simplex. Cancer columnæ? Pleuritis sinistra.

Bei der Sektion fanden sich weiche rundliche weissliche Knoten von erbsen- bis nussgross in allen Lumbalwirbeln. Die Intervertebralscheiben natürlich. An der Pleura parietalis zu beiden Seiten eine Reihe von ca. 1 pfenniggrossen weisslichen flachen Knoten. In der Leber ein einzelner reichlich erbsengrosser weisser Knoten in der Oberfläche, die Milz vergrössert, Gewicht 275 Gram, keine Knoten.

Im Ausstrichpräparat aus dem Geschwulstgewebe (Fig. 1) sieht man grosse Zellen mit reichlichem klaren, hellblauen Protoplasma und ohne Körnchen. Im Schnitt zeigt sich nach dem Fixieren in Formalin, dass das Gewebe wesentlich aus Zellen besteht, die zu Gruppen mit schmalen Stromastrichen dazwischen liegen. Der Kern ist regelmässig rund, oft exzentrisch gelagert, ohne »Radstruktur«. Bei UNNA-PAPPENHEIM Färbung bekommt man nur ganz schwache Rotfärbung des Protoplasmas. Die Knoten in der Columna, Leber und in der Pleura sind gleich gebaut. In den Leberkapillaren zeigen sich überall grosse Zellen von ganz demselben Aussehen wie die Geschwulstzellen. Eine Mikroskopie der Milz und des Knochenmarks wurde nicht vorgenommen.

4) Dr. med. NEEL: *Plasmacytoma columnae vertebralis mit Symptomen an der progrediirenden Polyneuritis.*

Bei einem 45 jährigen Mann, der immer schwächlich und mager gewesen war, und der seit seiner Kindheit einen kleinen Gibbus an der Columna gehabt hatte, entsprechend den obersten Dorsalwirbeln, entwickelte sich nach einem Stadium mit Schmerzen quer über der Brust ein schleichendes progrediirendes subfebriles Leiden mit ausgesprochenen Symptomen an der Polyneuritis. — Wiederholte Röntgenphotographien der Columna zeigten nichts abnormes. Bei der Sektion fand sich eine Geschwulst, die die Corpora des Dorsalwirbels III, teilweise II und IV destruiert hatte. Die Geschwulst umschiedete die Dura ohne diese zu perforieren. — Ausserdem sehr ausgesprochene Zeichen einer peripheren Neuritis und sekundäre Veränderungen in med. spin. — Mikroskopie zeigte ein typisches Plasmocytom. Bei der Sektion fand sich kein Anzeichen multipler Geschwülste.

Der Vorsitzende hielt diese Geschwülste für ausserordentlich selten. Theilte von Prof. FIBIGER mit (der verhindert war zu kommen) dass die von ihm bei der letzten Versammlung beschriebenen Myeolome *keine* Plasmocytome seien. Prof. FIBIGER habe solche nie gesehen. Der Vorsitzende hob die Möglichkeit hervor, dass der Tumor von einem tuberkulösen Granulationsgewebe in diesem Falle ausgegangen sein könne. Ohne Plasmazellenfärbung trage der Tumor völlig das Bild eines Lymphosarkoms, nur sei die Zellform etwas verschieden.



5) Dr. med. KNUD SAND: Ein Fall von *einseitiger Gynæcomastia* bei einem 21 jährigen Mann. Die Gynæcomastie (rechtsseitig) sei seit seiner frühesten Jugend vorhanden gewesen und habe sich gleichmässig entwickelt. Erst in den späteren Jahren habe sie ihn belästigt, teils durch leichte Empfindlichkeit, teils beim Boxen. Sie war jetzt sehr ausgesprochen, indem die rechte Mamma gewissermassen das Aussehen wie bei einer jungen Virgo hatte. Man fühlte einen gleichartigen, normalen Corpus mammæ; Milch liess sich nicht auspressen. — Der Patient bot im übrigen völlig normale somatische und psychische Geschlechtscharaktere, besonders waren Testes bei Palpation normal. Der Corpus mammæ wurde subcutan exstirpiert, hatte dieselbe Grösse wie ein Weizenwecken. Die Mikroskopie (L. MELCHIOR) zeigte normales Mammagewebe von virginalen Typus.

Prof. ELLERMANN: Die einseitige Erscheinung lässt sich vermeintlich mit dem völlig virilen Typus in Einklang bringen; so dass nur eine rein somatische Abnormität vorliegt.

Dr. SAND: ja, man kann sich die Notwendigkeit zweier Faktoren denken, 1) eine somatisch abnorme Anlage, 2) eine abnorme Hormonwirkung.

6) Dr. LAURITZ MELCHIOR demonstrierte:

1. *Ein Präparat aus dem Dünndarm* einer 57 jährigen Frau, die an *Peritonitis* gestorben war, nachdem sie wegen Anämie auf Grund einer sehr bedeutenden Meläna behandelt war, die vor ca. 4 Monaten aufgetreten war.

Bei der *Sektion* fand sich eine Perforationsperitonitis, die dadurch entstanden war, dass ein Bündelchen Holzsplitter von einigen Divertikeln im Ileum aufgefangen war, das sich in diesem Abschnitt des Darms quer gestellt hatte und sich durch die Wand ulzerierte. Im Darmkanal sah man oberhalb und unterhalb der Valvula Bauhini eine Reihe bis zu nusskerngrossen Divertikeln, die zu beiden Seiten des Gekröseanhangs sassen, längs desselben, und sich 10—15 ctm aufwärts im Ileum und ein kleines Stück abwärts im Colon fortsetzten. Weiter aufwärts und länger abwärts im Darm zeigten sich normale Verhältnisse, keine Divertikelbildung. Eine solche ist in diesem Darmabschnitt selten, im Gegensatz zum Duodenum und zum S-Romanum.

2) *Präparat aus der Leber* eines 27 jährigen Mannes, der unter der Diagnose *Hepatitis gravis*, *Cholæmi* starb, nachdem er ca. 6 Wochen krank gewesen war mit dyspeptischen Erscheinungen und Icterus. Bei der *Sektion* fand sich die Leber stark verkleinert (24—12—6 ctm), von gelber Farbe mit zerstreuten hyperämischen Partien.

Während die linken  $\frac{2}{3}$  der Leber das Bild einer kompletten gelben Leberatrophy zeigten, die aus kernchenreichem Bindegewebe bestand mit einer Reihe von Gallengangkapillaren und spärlichen nekrotischen Resten von Leberzellen und nur einzelne ganz kleine Inselchen von Lebergewebe enthielt, fand sich der rechte  $\frac{1}{3}$  leicht

granuliert, ziemlich weich mit deutlicher Leberstruktur und zeigte eine histologische Vergrößerung der portabilieren Räume mit reichlicher perivascularer Zellinfiltration und beginnender Nekrose der peripheren Teile der Acini.

Der Fall wurde als eine *subacut verlaufende partielle gelbe Leberatrophie* aufgefasst, ähnlich einem Falle, der von MALMBERG (Nord. medic. Arkiv. 1916) beschrieben ist.

Dr. MEULENGRACHT: nach Salvarsaneingabe können sich ähnliche, ganz diffuse Atrophien zeigen.

Dr. LAURITZ MELCHIOR: Habe ähnliche Fälle nach Salvarsanbehandlung gesehen; im vorliegenden Falle aber habe der Patient kein Salvarsan bekommen.

---

P R O C E E D I N G S

at

THE NINTH  
NORTHERN CONGRESS  
FOR INTERNAL MEDICINE

IN COPENHAGEN

August 18th—20th 1919

published by

*DR. VICTOR SCHEEL*

General Secretary to the Congress.



STOCKHOLM 1921

KUNGL. BOKTRYCKERIET. P. A. NORSTEDT & SÖNER

195169

## S U M M A R Y.

	Page
Opening speech of the President . . . . .	603
1. V. RUBOW: The importance of the diet in treatment of chronic heart-insufficiency . . . . .	606
2. KETIL MOTZFELDT: The importance of the diet in the treatment of renal insufficiency . . . . .	611
<i>Discussion:</i> P. F. HOLST, KARL PETRÉN, VICTOR SCHEEL, V. RUBOW, KETIL MOTZFELDT. . . . .	617
3. TILLGREN: Functional kidney-test in patients with hypertrophy of the prostata . . . . .	620
4. VICT. SCHEEL: The importance of the accomodation-test for judging of the renal function . . . . .	631
<i>Discussion</i> to 3 and 4: HOLMGREN, HEDENIUS, TILLGREN. JACOBÆUS, KN. FABER, V. SCHEEL. . . . .	641
5. H. BERGSTRAND: The parathyroid bodies and Bright's disease . . . . .	644
<i>Discussion:</i> K. O. LARSSON, HARBITZ, BERGSTRAND . . . . .	649
6. E. KYLIN: Studien über das Verhalten des Kapillärdruckes im besondern bei arteriellen Blutdruckssteigerungen . . . . .	651
<i>Discussion:</i> PETRÉN, KYLIN . . . . .	657
7. KARL PETRÉN: Studies on acute nephrites . . . . .	658
<i>Discussion:</i> HOLMGREN, PETRÉN . . . . .	665
8. KN. FABER and NORGAARD: The relation between glycosuria and glycæmia . . . . .	666
9. HAGEDORN: On the treshold-value for glycosuria . . . . .	672
10. AAGE TH. B. JACOBSEN: Cases of mild diabetes . . . . .	679
<i>Discussion</i> to 8—10: PETRÉN, LAURITZEN, BING, V. SCHEEL, JARLÖV, KN. FABER, NORGAARD, HAGEDORN . . . . .	682
11. CHR. LUNDSGAARD: On determination of carbohydrate tolerance in patients with diabetes . . . . .	685
12. MARIUS LAURITZEN: The relations between creatinuria and acidosis in diabetes . . . . .	688
13. ERIK WIDMARK: The concentration of acetone in blood . . . . .	700



14.	PERMAN: The nervous apparatus of the stomach and ulcer of the lesser curvatur . . . . .	703
15.	ØHNELL: Internal treatment of ulcus ventriculi with niche proved by X-rays . . . . .	706
	Discussion to 14 and 15: KN. FABER, HOLMGREN, BING, THESEN, JACOBÆUS, PETRÉN, BORGBJÆRG, ØHNELL . . . . .	708
16.	LUNDGAARD: Studies on Cyanosis . . . . .	712
	Discussion: HAGEDORN, RUBOW, CHR. GRAM, LUNDGAARD . . . . .	716
17.	ELLERMANN: Contribution to the histology of pernicious anæmia . . . . .	718
18.	KOPPANG: Complet heart-block with normal frequency (diphtheria) . . . . .	724
19.	LANGFELDT: Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes . . . . .	733
20.	F. LINDSTEDT: Contribution to the pathogenesis of ischias . . . . .	733
	Discussion: ØHNELL, LINDSTEDT . . . . .	737
21.	L. DEDICHEN: On the influence of physical effort on the heart . . . . .	738
22.	S. ZANDRÉN: The secretion of ammonia and amino-acids in tuberculosis . . . . .	743
23.	OLAV HANSSEN: The cerebrospinal syphilis and its treatment . . . . .	748
	Discussion: JOSEFSON, THAYSEN, CHR. GRAM, OLAV HANSSEN . . . . .	758
24.	VIGGO CHRISTIANSEN: Meningitis serosa at the posterior fossa of the skull . . . . .	760
25.	H. QUENSEL: Über die Möglichkeit Geschwulstzellen in den Ergüssen der serösen Höhlen nachzuweisen . . . . .	765
	Discussion: HARBITZ, JANSEN, QUENSEL . . . . .	769
26.	ARN. JOSEFSON: Diagnostic through small particles . . . . .	770
27.	MARCUS: Influenza and nervous system in the epidemics in Sweden 1918—1919 . . . . .	774
	Discussion: HARBITZ . . . . .	774
28.	F. HENSCHEN: Nephritis in cats and dogs . . . . .	774
29.	L. MELCHIOR: On the pathogenesis of tubercular peritonitis . . . . .	779
	Discussion: HARBITZ, JACOBÆUS, MELCHIOR . . . . .	782
30.	SAUGMAN: On the results of pneumothorax-treatment in tuberculosis of the lungs . . . . .	783
	Discussion: v. ROSEN, HOLMGREN, WÜRTZEN, PETRÉN, HOLMBOE, SAUGMAN . . . . .	787
31.	BLEGVAD: Treatment of tuberculosis of the larynx with arc-lamps baths . . . . .	791
32.	SONNE: The effect of the universal light-bath . . . . .	796
	Discussion to 31 and 32: JANSEN, G. FLÖYSTRUP, BLEGVAD, SONNE . . . . .	803
33.	LYDER NICOLAYSEN: Some remarks on the urotropin-treatment . . . . .	804
	Discussion: WIDMARK, HAGEDORN, OLAV HANSSEN, LYDER NICOLAYSEN . . . . .	809
34.	E. WOLFF: Über das Vorkommen von Albumosen in Blute unter physiologischen und pathologischen Verhältnisse . . . . .	810
35.	USTVEDT: Anaphylactics symptoms of reinjection of serum . . . . .	818
36.	MEULENGRACHT: The clinical importance of examinations for bile pigments in serum . . . . .	827
	Discussion: JACOBSEN, MEULENGRACHT . . . . .	832

	Page
37. BING: On the number of red blood corpuscles at different ages and under different circumstances . . . . .	833
<i>Discussion:</i> MEULENGRACHT, KRAG-MÖLLER, GRAM . . . . .	840
38. KN. SCHROEDER: On the treatment of putrid bronchitis with neo-salvarsan . . . . .	841
<i>Discussion:</i> HOLMGREN, HOLST, OLAV HANSEN, G. FLØYSTRUP, SCHNELLE, RAHLFF, SCHROEDER . . . . .	844
39. H. C. GRAM: On the disc-figure and the time of hæmorrhage in diseases of the blood . . . . .	845
40. THAYSEN: The laxative treatments of the chronic obstipation its results and indications . . . . .	847
41. BORGBJÆRG: The treatment of obstipation . . . . .	853
42. A. NORGGAARD: On the value of the determination of catalasis for the clinic of intestinal diseases . . . . .	857
<i>Discussion</i> to 40—42: SIGV. MADSEN, PETRÉN, NORGGAARD, THAYSEN . . . . .	859
43. KRAG-MÖLLER: On the significance of intestinal tuberculosis for anæmia in consumption . . . . .	860



**Knud Faber.**

*Ladies and Gentlemen.*

In welcoming you all to this meeting, I hereby *declare the 9th. northern Congress of Internal Medicine to be open.*

It is now 6 years since we last were assembled at a Scandinavian Congress and we all know the cause of this long interval. It is not because our last Congress did not encourage us to continue our collaboration. The Congress in Lund was on the contrary such a success, and proved that the interest for scientific research work in the field of internal medicine is greatly increasing in the Scandinavian countries. But the cause is to be found in the great war, in the many disturbances and in the sad events which have followed it. These have been especially felt by one of the Northern people, but we have all suffered from them more or less.

Blood and iron have in recent times been the speaking factors, and there has been but little room for scientific collaboration. But now when we assemble together again to resume our peaceful work for the benefit of mankind, we hope in the first place thereby to benefit the people in our Scandinavian countries by trying to perfect ourselves in our profession. Besides this we want to be an example worthy of imitation for other nations, hoping that it will soon be possible again to collaborate with the great nations, now so widely separated. The internal medicine which we try to forward is one of the most human and one of the most peaceful branches of science. Blood and iron is not our watchword. We try to find means of curing illness by above all examining and utilising nature's own remedies, by studying its laws and walking its own ways. Great progress has been made in the field of internal

medicine, but there is yet a long way to go. The goal is high and beautiful, it fills us with enthusiasm and with ardour for work; we know that only by the united efforts of all nations, we can hope to reach it.

I express the hope, that this in the double sense of the word, peaceful work may be advanced by the interchange of thought which will take place here and from which the Scandinavian medicine may benefit, but also that it may be a good example for the surrounding world.

Since our last meeting we have had the sorrow of losing several Northern scientists from within our circle.

I will first mention the noble personality of Prof. RONEBERG from *Finland*, who was our president at our first Congress. In his final speech at the first Congress in 1896 he said that he felt certain, that it would live »as men after death live in their work and in the memories of those who loved them«; this applies to RONEBERG himself. He lives in his work, and we all remember him in thankfulness and with deep respect.

Secondly there is the physician KLAUS HANSEN from *Bergen*, who with Prof. LAACHE took the initiative for our Congresses and who already then was one of the leaders. We remember him as a noble and strong personality, full of ardour for his science and his art, and we also remember his great interest for Scandinavian collaboration.

Thirdly comes Prof. IVAR BANG from *Lund*. In him Scandinavian Medicine has lost a scientist of great worth. You will call to mind how he impressed our last Congress with his micro-methods and I think, that it for a long time will be an important problem for Scandinavian Medicine fully to utilise the work he has done for medical chemistry.

Furthermore there is reason to mention the two young professors from Upsala, FORSSNER and FRIBERGER, both prominent scientists and teachers at the University. Their sudden death so quickly one after the other is a heavy loss not only to the University of Upsala, but also for all the Northern countries.

Finally, I will mention lector SIVÉN of *Finland*, who like the former was called away much too soon from his important and promising work as a scientist and physician.

It is a usual saying, that we can all be replaced, and we hope that other clever men will grow up instead of those



who pass away, but we who have known them and worked together with them, will keep them in thankful and loving memory.

On behalf of the committee of the Congress I shall venture to propose, that the Congress chooses the vice-presidents as follows:

Chief Superintendent SIEVERS from Finland.

Professor PETER F. HOLST from Norway.

Professor KARL PETRÉN from Sweden and

Professor CHR. GRAM from Denmark.

The Congress has from *Professor* HENSCHEN, the eminent Swedish scientist received a message which expresses his best wishes for our work. I presume to suggest that we send him a wire of greeting and thanks.

Greetings have furthermore been received from the Finnish colleagues TALLQUIST, SCHAUMANN, HAGELSTAM and WALLGREN, who at the last minute have been prevented from coming.

---

## V. Rubow. The importance of the diet in treatment of chronic heart-insufficiency.

**Summary.** In the dietetic treatment of chronic heart-insufficiency special attention must be paid to the caloric contents of the food as well as to the of water and salt contained therein.

The reduction of these three components, usually executed spontaneously by a patient confined to bed as well as to rest, is as we know, sufficient under these circumstances for doing away with a heart-insufficiency as well as making the present hydropes diminish. We cannot say exactly how much of this effect is due to the reduction of food.

In heavy cases of heart-insufficiency complicated with hydropes, which do not diminish by keeping in bed, by the spontaneous reduction of food, nor by stimulating the heart, a good result is, as we know, obtained by a stronger reduction of the caloric-unity and the water and salt-contents of the food.

A practical form of this treatment is the KARELL-cure, during which we give 800 gr. of milk as the only nourishment for the patient for several days and by keeping in bed as well as at rest. The study of the way in which this treatment acts gives important particulars as to the importance of the food in treatment of chronic heart-insufficiency.

The strongly diminished supply of calories, caused by this treatment, diminishes the work of digestion, and together with the muscle-rest act strongly reductive upon the metabolism and thereby upon the work of the heart. This reduction we cannot measure, but, as any factor which reduces the claims on to the heart's work, it will contribute to or may eventually solely cause this work to be sufficient.

*The specific effect upon the hydropes, caused by the KARELL-*

cure as well as by similar cures, is due to the small water-contents of the food.

In some cases a KARELL-cure may produce a diminution of the hydropes, without the diuresis being increased, while in other cases it produces a stronger or weaker increase of diuresis.

If the hydropes diminish without increasing of diuresis, the mechanism is then, that the organisms loss of water (caused by evaporation from the skin as well as from the lungs) only partly replaced by the water supplied in the food, produce diminution of the water-contents of the blood and thereby of the complete mass of blood.

This can be demonstrated by ascertaining the amount of the blood's drymatter, which, by a KARELL cure, can increase as much as 10 % during 3—4 days. By this the osmotic equilibrium between blood and hydropes is disturbed, and this produces afflux of water and sodium-chloride from the hydropes to the blood. In these cases the sodium-chloride, with which the blood has been supplied will be eliminated so quickly by the kidney-secretion, that the sodium-chloride-level of the blood will be elevated in no important degree.

The conditions of this course are, that the kidneys are able to secrete can urine with a high concentration of sodium-chloride. (Table 1).

Table 1.

*Effective KARELL-cure without increase of diuresis.*

	% Dry matter in the blood.	% NaCl. in the blood.	% NaCl. in the urine.	gr. NaCl. in the urine.	Diuresis (cubic ctm.)	Loss of weight (gram).
The day before . .	19.1	0.515	—	—	—	—
The 1. day . . . .	19.9	0.510	0.696	3.76	540	—
The 2. day . . . .	20.4	0.513	1.540	7.70	500	—
The 3. day . . . .	21.1	0.490	1.264	5.18	410	—
The 4. day . . . .	19.1	0.508	1.075	5.25	490	—
	—	—	—	—	—	3 600

During this course the decrease of the hydropes as well as the secreted quantity of sodium-chloride greatly depends

on the quantity of water, which the individual consumes by thermal regulation (the evaporation from the skin), as well as on the sodium-chloride-concentration of the hydropes. May be that in some cases we can urge on the effect by thermic action (increased transpiration-secretion)? but if the diuresis does not increase by this proceeding the condition for a success is, that the kidneys can secern a urine with a very high chlornatrium concentration, beacuse each kilo of the hydropes, diminished by evaporation, demands elimination through the kidneys of 5—6 gr. of chlornatrium.

In case of the kidneys not being able to secern an urine with a high concentration of chlornatrium, the chlornatrium of the resorbed hydropes may for a time remain in the blood and elevate its chlornatrium-level by about 100 mg. %. In this case the resorption will act as an intravascular injection of a hypertonic salt-dissolution, and a considerably increasing diuresis, (the diuretic effect of chlornatr.) like that of an hypertonic salt-solution, may be produced. If this be the case this increase of diuresis will occur during the cure (on the second or third day). An increase of diuresis, which appears so quickly, must not always be interpreted as a good prognosticum, as it may appear on account of a kidney-complication. (Table 2 and 3).

Table 2.

*KARELL-cure with a strong and quickly noticeable increase of diuresis.*

	% Dry matter in the blood.	% NaCl. in the blood.	% NaCl. in the urine.	gr. NaCl. in the urine.	Diuresis (cubic ctm.)	Loss of weight (gram).
The day before . .	—	0.529	0.585	5.96	1 020	—
The 1. day . . . .	12.5	0.539	0.643	9.65	1 500	—
The 2. day . . . .	11.9	0.613	0.695	14.98	2 300	—
The 3. day . . . .	12	0.545	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	3 100

In other cases (possibly in most of the cases) the hydropes diminish during the first days and without any increase of the

diuresis; however, on the 3d—5th day or sometimes still later, there will be a greater or smaller increase of the diuresis. In these cases the cause of the increase of diuresis must probably be sought in a lessening of the working as well as of the circulation-relations of the heart which have been obtained by a reduction of the metabolism as well as on account of the diminishing of the hydropes. Moreover, it may be, that the above mentioned diminishing of the quantity of the blood, also contributes to remove the heart-insufficiency. (Table 3).

Table 3.

*Effective KARELL-cure with constant increase of diuresis.*

	% Dry matter in the blood.	% NaCl. in the blood.	% NaCl. in the urine.	gr. NaCl. in the urine.	Diuresis (cubic ctm.)	Loss of weight (gram).
The day before . .	19.2	0.413	0.603	3.6	600	—
The 1. day . . . .	19.3	0.431	1.116	9.4	800	—
The 2. day . . . .	19.5	0.435	0.959	9.7	1020	—
The 3. day . . . .	21	0.451	0.474	7.6	1580	—
The 4. day . . . .	19.9	0.448	0.515	5	975	—
The 5. day . . . .	20.1	0.431	0.594	5.6	940	—
	—	—	—	—	—	5500

In the KARELL-cure as well as in similar therapeutic operations the small salt-contents of the food contributes to diminish thirst and thereby greatly facilitates the carrying out of the treatment. It has not been further examined whether the small salt-contents may be of any other importance. It would be very difficult to carry out control-experiments by which a supplement of 8—12 gr. Na. Cl. (salt-contents of usual food) was given daily during a KARELL-cure; nor we can beforehand consider such a control-experiment as being without danger. It would as well be difficult, to carry out control-experiments in which the chlornatrium-contents during the Karell-cure is reduced only as much as the water-contents. Such control-experiments might give important details.

*At free humor-supply*, a strong reduction of the food's chlorna-



trium-contents will in many cases of heart-insufficiency, (especially of renal origin) give a reduction of diuresis as well as of thirst. Under the same circumstances an *increasing* of the food's chlornatrium-contents may give increased diuresis as well as thirst. (Table 4).

Table 4.

*Diminishing of hydropes at diminishing diuresis at free food with about 5 gr. sodium-chloride.*

	% Dry matter in the blood.	% NaCl. in the blood.	% NaCl. in the urine.	gr. NaCl. in the urine.	Diuresis (cubic ctm.)	Loss of weight (gram).
Fair thirst . . . . .	12.5	0.515	0.673	11.75	1 750	—
No thirst . . . . .	12.7	0.948	0.491	7.16	1 460	—
» » . . . . .	13.4	0.518	0.562	7.87	1 400	—
» » . . . . .	13.6	0.508	0.562	4.98	960	—
» » . . . . .	13.8	0.506	0.497	4.93	990	—
» » . . . . .	14.8	0.489	0.468	4.37	930	—
	—	—	—	—	—	1 500

With a moderate *constant* humor-supply a strong reduction of the sodium-chloride-contents of the food will give no increase of the diuresis in case of cardiac hydropes. However, it may be that the increase of the hydropes can be relieved by this proceeding. (Effect upon the transpiration-secretion?)

In an after-treatment of a KARELL-cure or similar therapeutic operations the food always must be poor in water as well as in salt; nor may it contain more calories than the metabolism demands.

The most effective method as well as the most easy method to carry out, is a combined after-treatment, in which we use digitalis and prescribe absolute rest and Karell-cure (or any strong dry-diete) for some days weekly or monthly (according to the gravity of the case). Such a treatment may be carried out successfully for years.

## Ketil Motzfeldt. The dietetic-treatment of renal insufficiency.

Only 4 years after Bright had drawn the line between the cardial and the renal edemas the milk-diet was introduced into renal therapy. Since then milk has been the main-diet in nephritis; but only in the present century we have come to understand more fully, why milk has so many advantages.

The term renal insufficiency, which we are going to treat is not easily defined, therefore the different authors are not equally strict in their demands, as to what is to be indicated as insufficiency.

In the question of the importance of the diet, the water-balance, the metabolism of salts and of nitrogen are the essential factors.

All agree that carbo-hydrates and fats may be allowed without restrictions.

As regards the intake of fluids it might seem reasonable to flush the organism by increasing the amounts given. But where the renal function is low, it will often be seen, that the hydrodiuresis can only be increased by relieving the kidneys and thereby improving their function. On the other hand, many authors have proposed to release the kidneys by reducing the intake. VOLHARDT has recommended dry diet in acute nephritis. There may however be reasons for a being careful in reducing the fluids. One of the conditions is at any rate, that there is no symptom of a commencing uremia. This circumstance must always be taken into consideration before beginning for instance a Karell-treatment. A strict dry diet will therefore only in exceptional cases be necessary in *pure* renal insufficiency.

As regards to the metabolism of salts our knowledge is very deficient. Amongst the many factors, that presumably work together at the genesis of the nephritic edemas the part of the chloride-metabolism is that, which is best known. The chlorides have attracted general attention, especially after WIDAL published his well known and classical curves.

Concerning the part of NaCl. in edema, we know:  
that retention of NaCl. *often* occurs in nephritis.

that the output *often* is greatly increased when the edema disappears,

that increased intake of NaCl. *often* increases the edema, and

that a reduction in the intake of NaCl. *often* reduces the edema.

We do not however know *how* often this occurs. Neither do we know, if the chlorides are of general importance in all types of nephritic edema.

The two components Na. and. Cl. have been ascribed very different importance. It is especially the French authors, who suppose that the Cl. ions are the most important. On the other hand a number of scientists maintain that the Na.-balance is disturbed, and they speak of »sodium-edema». I have myself in one case been able to produce edema by chloride of sodium while citrate of sodium did not have this effect. This question is of great practical importance; on it depends which salt can be given without harm as a substitute for chloride of sodium.

Since WIDAL and JAVAL in 1903 published their papers, the diet has gained a well established position in therapeutics. It is therefore not necessary to emphasize the importance of this diet.

The practical-clinical question now arises: what results do we obtain with this diet? As to this, opinions differ. Several authors hold that it is of little importance, and a few writers maintain that the salt-poor diet has been a disappointment.

However, we never can know beforehand, what may be attained. We must always make an attempt, and it may often be necessary to continue for several weeks before any effect is seen.

The most striking effect which I have seen from saltfree diet, was in a young man, with acute nephritis. In the course of 22 days lost 27 kg. in weight and the output of chlorides exceeded the intake with 250 g.

In the eclamptic type of uremia the saltfree diet is I think, also of vital importance.

Where is then the lowest limit for what the organism needs in chlorides? WIDAL considers 1,5 g. to be sufficient. But ROMBERG looks upon a supply of salt below 5 g. as being directly injurious.

The next question is the relation between the strict milk-diet and the mixed salt-poor diet. To meet the caloric needs the patient must be given at least  $3\frac{1}{2}$  liter milk. This contains however about 5 g. of salt.

According to WIDAL the milk can without harm be replaced by 400 g. meat, 100 g. sugar, 80 g. butter and 500 g. bread. But this can of course only be done, where the nitrogen-metabolism is intact.

Many writers consider it to be of the greatest importance not to deprive patients with nephroses of nourishment containing nitrogen. They advise a protein-diet, and oppose the old idea that milk is best suited for all types of renal disease. But other authors maintain, that the protoins must be kept low even in cases of pure nephroses.

The question of milk versus a mixed salt-poor diet often occurs in the nephrosis of pregnancy. Here it is hardly necessary to follow TARNIER's old rule *»le régime lacté absolu»*.

Is the salt-poor diet also to be carried out, where there is no retention of chlorides or edema? This greatly depends upon, whether one consider salt as being a kidney irritant substance or not. There is diversity of opinion as to this.

If the tolerance for chlorides is low it is often advisable to put in a »salt-free» day with strict diet once a week or more. By doing this patients with a pronounced tendency to edema may often be kept in equilibrium also outside the hospital.

With regard to the other main-point — *the protein content of the food and the metabolism of nitrogen*, we now have very good bases for the treatment in examinations of the blood.

We have at Rikshospitalet's medical ward B. ascertained the amount of the retention, partly as rest N. by KJELDAHL's method, partly as urea by the hypobromide method. For practical reasons we have as a rule preferred the latter.

The normal values for non coagulable N. are 20 to 40 mg. in 100 cc. blood and 0,50 per thousand is considered as the highest limit for the urea content,

Clinical experience shows however, that there is not always absolute conformity between the degree of the retention of nitrogen and the patients symptoms. It must therefore be supposed, that there are also unknown toxic substances present in the blood.

The azotemia is as a rule divided into stages or *étappes* with different prognostic significance.

Values of urea at  $1\frac{1}{2}$ —1 pro mille are often called *azotémie d'allarme*; this stage does not allow of any certain conclusions as to the prognosis.

Values at 1—2 pro mille as a rule imply that the patient cannot live more than one year. With values at 2—3 pro mille death will take place in the course of a few weeks or months. Values beyond 3 pro mille are only found in the last stage and then it is as a rule only a question of days.

These rules which only apply to chronic nephritis are of course not absolute and exceptions may be found. But generally speaking they have been confirmed.

Since WIDAL showed that the protein content of the diet influenced the degree of the azotemia, the natural consequence has been a low-protein diet in these cases.

Which is then the lowest quantity of protein on which the organism can keep its balance of nitrogen?

The lowest figure which we owe to LABBÉ and MORCHOISNE is 14 g. of protein; but to keep the balance on such a low diet supply plenty of carbohydrates and fat must be given.

According to experiences in Germany during the war, great parts of the population have been living for several months on 30—50 g. protein with a very small total amount of calories.

Even if the optimum under physiological circumstances is very far from the minimum, it may in azotemia often be necessary to approach the minimum.

But a strict reduction of protein until 20—30 g. ought only to be instituted temporarily. If a patient is to live for a long time on a low protein diet, the quantity should not be reduced below 50 g. The pure milk-diet is not suitable here either; 3 liters of milk contain more than 100 g. protein.

The low protein diet has a double object; besides counteracting the retention of nitrogen it is supposed to relieve the kidneys, and hereby to improve their functional activity.

What do we then achieve by this diet?

Firstly, with regard to the azotemia, we see that in cases of acute nephritis even very high values are influenced by the diet. In chronic nephritis the limit between the cases



which can be improved by the diet and those in which the nitrogen retention can not be influenced by it as a rule lies at 100 mg. N. — or about 2 pro mille urea.

With urea values at 2—3 pro mille the diet is of little or no importance. In these cases the functional capacity of the kidneys is no doubt so low, that they barely can rid the organism of the endogenous nitrogen.

It may be considered for certain that the slighter and medium degrees of azotemia as a rule can be influenced by the dietetic treatment.

As to the question of the clinical appearance and the prognosis, opinions differ more. Some hold that the protein content of the food is of direct importance for the symptoms of chronic uremia, and that life is prolonged on a low protein diet. Other authors are more sceptical.

We can however never in advance judge of the therapeutic possibilities. An attempt with strict diet should always be made. But we must remember, that generally several days are necessary before any effect on the azotemia is seen.

If it has been possible in this way to reduce the nitrogen content of the blood to normal values, the patient's tolerance for protein should be ascertained as accurately as possible.

I shall demonstrate a few charts to show the experience we have had at Rikshospitalet's medical ward B. On the curves the protein content of the diet is compared with the degree of the azotemia and the phenolsulphonthalein output.

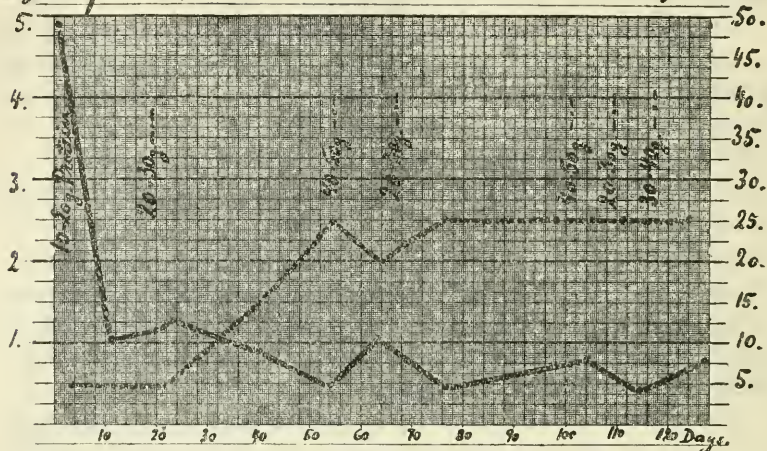
As I think this test is little known in Scandinavia I will take this opportunity of recommending it. At the same time it is one of the simplest and one of the best tests of the present day.

Curve I (next page) shows the influence of the diet in a boy of 9 with a serious acute nephritis. Time of observation — 4 months. We did not succeed in keeping the values of urea normal, and the phenolsulphonthalein did not rise higher than to 25.

The curve II is of a man of 52 in the third stage of chronic glomerulo-nephritis. He was admitted with symptoms of uremia. During 3 months of dietetic treatment only his azotemia was reduced from 2,45 to 0,32 gr. urea per thousand cc. blood. The phenolsulphonthalein rose from 20 to normal, which seems to show that the state of the kidneys is con-

Blood-urea.  
(gram per liter)

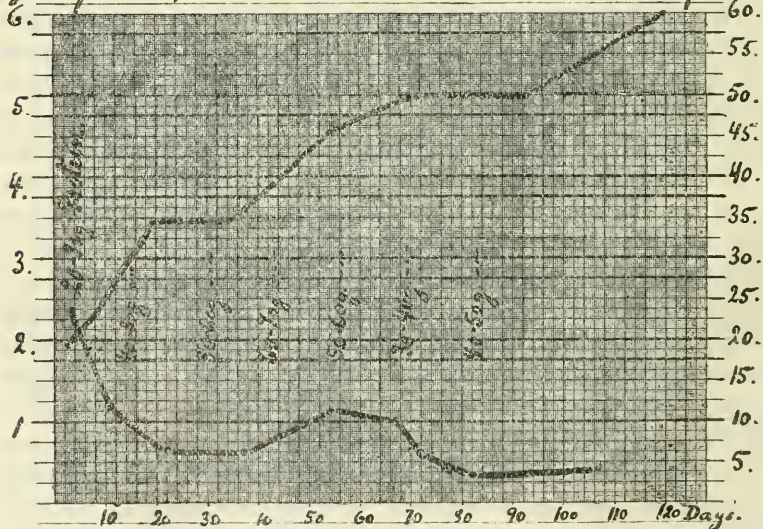
Ph. s. phth.....



Curve I.

Blood-urea.  
(gram per liter)

Ph. s. phth.....



Curve II.

siderably improved. The clinical appearance and his general health improved correspondingly.

The connection between the azotemia and the protein content of the food is seen in both curves.

In several other cases, where the azotemia has not been so pronounced we have found similar effects. Headache, nausea vomiting, restlessness and fatigue have disappeared with the nitrogen reduction.

According to my experiences the low protein diet is thus in some cases able to influence at the same time the degree of the azotemia and the clinical symptoms.

There is still the question, whether there dietetically is any difference between proteins of different origin? There is no reason to suppose this. The milk-diet has no special advantage of a diet in which the corresponding amount of protein is given as meat.

Although milk diet has for nearly a century been the chief factor in the treatment of nephritis, yet it has to be emphasized that neither a strict salt free nor a strict low-protein diet can be carried out by means of milk alone.

The diet in renal insufficiency ought to be individualised and decided in close relation to the functional tests. In the pronounced forms of insufficiency it has to be calculated with the same accuracy as in diabetes.

#### *Discussion to RUBOW's and MOTZFELDT's lectures:*

P. F. HOLST. The two first speakers have in a splendid and exhaustive manner explained the usual basis on which we must build our therapeutic method of diet in cases of diseases of the heart or of the kidneys, and the differences of opinion which may occur will principally consist in the different significance we ascribe to the different dietetic methods, which we are considering here.

Generally speaking, the significance of diet in heart-disease is essentially quantitative, whilst with diseases of the kidneys it is qualitative. In both cases there is retention of different materials; in heart-diseases especially of water and of NaCl and in diseases of the kidneys of materials containing Nitrogen; but the mechanism of retention is not the same. In cases of insufficiency of the heart, the kidneys are not as a rule



insufficient with regard to retained material; in cardiac insufficiency the urine is concentrated and dark, — there is concentration of NaCl, quite different to that originating with insufficiency of the kidneys. Consequently the restrictions need not be so great in cases of insufficiency of the heart — which practical experiences also show. I think there is good reason to emphasize this, because heart cases to a great extent often are burdened unnecessarily with a strict diet containing a minimum of salt.

On the other hand there will always be reason for restricting those materials, which are retained in each special case, especially the NaCl and as Dr. RUBOW pointed out, it is thus seen, that, in a diet almost free of salt, we can at times obtain an effect of a digitalis-dose, which shows no effect, except by reducing the NaCl content of the food; we also see, that a greatly increased supply of NaCl aggravates the symptoms of insufficiency.

With regard to the salt-free diet I only wish further to emphasize, what the first speaker said, that in many cases it is necessary to continue for a long time with the diet before any effect is obtained.

As far as I understood the first speaker, he seemed to ascribe but little importance to the reduction of the calorific values in nutrition, which a KARELL-cure means. According to my idea the principal factor in the KARELL-cure is in many cases just this, that the patient is underfed. Often no great reduction in weight is necessary before the symptoms of cardiac insufficiency disappear; this we see in heart-cases without edema.

PETRÉN. I wish to say a few words concerning Dr. RUBOW's lecture, but I hope later on to reach the question of diet in nephritis. First of all it is a pleasure for me to say, that I find Dr. RUBOW's observations and his opinion regarding the importance of common salt as a diuretic in cardiac oedema, especially interesting and of scientific importance. On the other hand I cannot see that the method described by him viz: — that to produce increased diuresis by the use of salt, — should be the normal proceeding in treating this form of disease. I must in this connection point out the specially beneficial effects of a pure milk-diet, in other words: free supply of unskimmed milk, (incidentally, it is inexplicable to me why, according to Dr.

RUBOW, the KARELL-cure is to be further restricted by giving the milk skimmed). It is satisfactory to me in this question to have the support of an authority like KREHL, who recently with great emphasis expressed himself concerning diuretic effects of dietetic treatment of cardiac oedema. I consider it perfectly justifiable first of all to try the strict milk-diet, giving the milk in liberal quantities, in the treatment of cardiac oedema. It is well known to all at this meeting, that one in many different ways has attempted to explain the diuretic effects of a strict milkdiet in these cases, but also that one is not yet agreed on this question.

I will not waste time by speaking of this. I only wish to add, that, in estimating the value of this diet, as always when dealing with diet in uncompensated heart-affections, one must not forget the mechanical factor, viz: the richer the diet is in impediments, the more difficult it is for the weak heart. From this we find, that the pure milk-diet fully satisfies the conditions, which we must demand of the diet in heart-failure.

As to the thirst-cure, I fully agree with Dr. R., that we must not forget it in cardiac oedema. Personally I always recourse to it, when it is seen, that we have not mastered the oedema by the usual treatment: rest in bed, medical therapeutics, the usual diet. Under such circumstances it seems clear to me, that we must make use of the thirst-cure but at the same time strictly limit the indications for its application.

VICT. SCHEEL. On account of my personal experiences of the subject, which the lecture has dealt with, I wish to point out, that it seems to me that the function-tests are of importance for the amount of albuminous nourishment allowed in the diet, both because they may show that a restriction of the protein matter may be unnecessary in some cases, and therefore generally injurious, and because they may prove in other cases to be necessary; experience shows, that in this case it is beneficial. On the other hand one has much less help from the quantitative salt-tests.

As to the treatment of nephritis with restriction of fluids, I think, that one in this respect has been liable to go further than was necessary, mostly on account of theoretical misgivings, which hardly are founded on experience.

I do not agree with Dr. MOTZFELDT with regard to the value



of the Phenolsulphonthaleine-test. My experiences are not as numerous as Dr. M's, but they are not as satisfactory, and I am on the whole inclined to think, that it is difficult to draw any certain conclusions as to the function of the kidneys, by tests and by disengaging materials, whose relations to the organism are not more known to us.

RUBOW. I have seen the same as Dr. HOLST, that the Na. Cl. of the urine is concentrated before the diuresis is increased.

To Prof. PETRÉN I wish to say, that I only use the KARELL-cure, where a more liberal diet has been of no avail. There is but little sense in giving skimmed milk in the KARELL-cure, and KARELL has also introduced this for quite unscientific reasons.

MOTZFELDT. Just a few remarks on Dr. SCHEEL's, experiences with the Phenolsulphonthaleine-test. I have used this test for 3 years; in a great number of examinations I have never found results below 50 in patients with normal kidneys. Those present who take an interest in the test, I refer to my publications in »Norsk Magazin for Laegevidenskab» for last year.

### **J. Tillgren. Functional kidney-test in patients with hypertrophy of the prostata.**

Prostatism is not usually reckoned as belonging to the domain of internal medical research, on the contrary its main pathogenetic feature: progressive hydronephros and ascending infection of the urinary ducts are the object par préférence of surgical treatment. But the more a typical operation viz transvesical prostatectomy, which relieves the cause of the stoppage, has become more general, the more restricted the indications have become, and it has been necessary, according to the medical-clinical methods of examination, to consider the well known risks, such as infection and nephritis, as the Americans call them, or pyelonephritis, uræmia and heart-failure, such as they most suitably may be classified.

In the present 40 odd cases the cause of infection is as a

rule according to the tables to hand. I will however dwell mostly on the renal function. This as been examined by the usual water-test, 1 Liter in the morning, dry diet the whole day and also preferably thirst-cure during the night; on an average the limits of variation prove to be restricted.

After the lowest grades with only slight reduction of the capacity for concentration, come the more advanced stages, and further also those where the capacity for dilution is affected, up to a high degree of renal insufficiency; in the most pronounced cases the urine approaches the specific weight of the blood, when freed from albumen, isostenuria.

The other signs of hypostenuria, retarded discharge, and small portions of urine, so that only a part of the Liter is eliminated in the first four hours, are also usually to be found in the curves of discharge. The degree of retention is no doubt to a certain extent parallel with the age of the process, but this is, on account of the dissimilar symptoms of the different cases, difficult to decide from the history of the case. The anatomical basis for this renal insufficiency is I think analogical with VOLHARD'S hypothesis of that in glomerulonephritis: A flattening of the epithelium of the tubuli by the hydronephros. In a series of post mortem examinations I have tried to prove this histologically, but hitherto I have not been able to perform the p. m. soon enough after death (to preserve the epithelium it is necessary to take it within a few hours after death) and furthermore all my cases have been complicated with final pyelonephritis.

A comparison with experimental hydronephros in rabbits for instance should without doubt be adapted for the solving of this question. These animals have been the object of thorough investigations as to the pathology of the hydronephros (Ponfick). The water-test should partly be performed in different stages of the process the ligature having been removed, partly fresh histological material free from infection might be obtained.

Of the hospital-cases the post-operative must be the most reliable. The prostatici who are admitted for treatment or perchance come in to be treated in a progressive uræmic stage during their stay at the hospital has I suppose like my corresponding cases as a rule complications with a high degree of pyelonephritis.

No.	Hospital.	Name.	Age.	Urinary troubles.	Residual urine.	Prostata.	Fever before operat.	Urine alb. leucoc. bact. quant.			
1	Seraf. Surgical Ward.	G. K. P-t	61	Several years	+	Enlarged	none	+	+	+	2 500
2	Ditto	K. G. B-n	64	A couple of months	750	Enlarged	sub-febrile	÷	+	÷	— 2 400
3	Ditto	J. O-n	66	Since 1916	1 000	A little enlarged	none	+	+	+	2 100
4	Ditto	T. R. S-g	63	Heredit 7—8 years	600	Somewhat enlarged	sub-febrile	÷	+	+	1 600
5	Ditto	Y. F. K-n	61	Septbr. 1917	1 200	Sice of an egg.	sub-febrile	+	+	+	2 300
6	Ditto	A. L-n	68	Since 1916		Size of a chest nut	none	÷	+	+	
7	Ditto	D. F. F-k	66	Some years	40	Enlarged gristly	sub-febrile	blood	+	+	1 600
8	Ditto	Y. R-z	78	Renal calculi for 55 years		Stones	jumping	blood	+	+	2 100
9	Ditto	A. H-n	74	Since Decbr. 1917	1 200	Hard	febrile	÷	+	+	2 500
10	Ditto	T. E. H-t	68	A year	100	Lumpy enlarged	sub-febrile	+	+	+	2 900
11	Ditto	A. A-t	62	2 years		Cystoscopic enlarged	sub-febrile	pyelonephr.			3 400
12	Ditto	N. H. O-n	60	1916	100	Somewhat enlarged	sub-febrile	+	+	+	1 400
13	Seraf. Medical Ward.	A. Y-n	64	A year	2 000	Greatly enlarged	none (eater on infect)	trace	:	÷	1 900

Max. bl.-pres- sure.	Water-test		Rest N.	Remarks. Course of illness.
	limits of specific gravity.	4 hours diuresis.		
135	<sup>14</sup> / <sub>3</sub> . 1 004—1 021 <sup>22</sup> / <sub>4</sub> . 1 005—1 017	1 150 1 260		Operated, 90 gr. <sup>18</sup> / <sub>3</sub> . Discharged well <sup>26</sup> / <sub>4</sub> .
130	1 002—1 015	1 550		Operated, 28 gr. Lob. med. Discharged without retention.
135	<sup>9</sup> / <sub>4</sub> . 1 006—1 010 <sup>16</sup> / <sub>4</sub> . 1 007, 1 013	430 380		Partial operation. 3 lobes <sup>24</sup> / <sub>4</sub> . Discharged well <sup>27</sup> / <sub>5</sub> .
	1 005—1 019	1 660?		Operated. Lob. med. Discharged without retention.
130	<sup>1</sup> / <sub>5</sub> . 1 005—1 010 <sup>5</sup> / <sub>5</sub> . 1 005—1 010 <sup>11</sup> / <sub>7</sub> . 1 005—1 010	740 650 860	55	Operated <sup>7</sup> / <sub>5</sub> . Size of a nut. Diagn. pr. atrophy. Discharged with retention.
135	1 006—1 018	340	37	Operated, 25 gr. Discharged well <sup>26</sup> / <sub>8</sub> .
	1 002—1 021	760		Operated, 40 gr. + stones. Discharged well <sup>31</sup> / <sub>10</sub> .
	<sup>31</sup> / <sub>8</sub> . 1 005—1 016 <sup>3</sup> / <sub>9</sub> . 1 005—1 018	650 850		Operated, prostata-stone. Death 2 days later, clinical uræmia.
	1 012—1 016	250		Too weak to be operated. Discharged with residual urine.
	1 003—1 016	1 360		<sup>26</sup> / <sub>9</sub> . Suprapubic fistula <sup>7</sup> / <sub>4</sub> ectomy. Micr. diagn. cancer. Discharged well.
	<sup>20</sup> / <sub>8</sub> . 1 010—1 016	530		Operated <sup>4</sup> / <sub>10</sub> . Discharged without retention.
155	1 005—1 015	570	<sup>9</sup> / <sub>7</sub> . 29 <sup>12</sup> / <sub>7</sub> . 116	<sup>9</sup> / <sub>7</sub> pr. ectomy. Death <sup>12</sup> / <sub>7</sub> . Azotæmia, oliguria. vomiting, anorexia. urinary smell, euphoria. p. m. subacute pyelitis.
190 160 decreasing	1 011—1 013	440	<sup>17</sup> / <sub>8</sub> . 110 <sup>26</sup> / <sub>8</sub> . 196	Death, azotæmia, contracted pupils, deep breathing, + amm.-chl., indican <sup>1</sup> / <sub>2</sub> cm. <sup>3</sup> , alternately dull and restless. p. m. pyelonephritis.

No.	Hospital.	Name.	Age.	Urinary troubles.	Residual urine.	Prostata.	Fever before operat.	Urine alb. leucoc. bact. quant.			
14	Maria Medical Ward	G. A. F-l	56	January 1916	700	Lumpy Fixed	sub-febrile	+	+	+	2 500
15	Maria Surgical Ward	M. R-m	55	Heredity 8 years	800	Prominent in cladder	sub-febrile	+	+	sarcina	1 500
16	Ditto	S. A. Y-n	64	5 years	650	Diffuse enlargement	sub-febrile	+	+	+	2 500
17	Ditto	K. H-n	55	2-3 months	250	Lumpy enlargement	febrile	÷			1 700
18	Ditto	J. D. W-m	68	Several months	400	Somewhat enlarged	sub-febrile	+	+		3 400
19	Ditto	J. B-n	73	Some years		Ditto	sub-febrile	÷		red bl.-corp.	2 000
20	Ditto	A. B-n	64	6-7 years	700	Very prominent in cladder	sub-febrile	+	+	+	2 500
21	Ditto	L. L-n	59	6 years	25	Big enlargement	febrile	+	.	+	1 800
22 a	Ditto	C. F. L-d	54	2 years	1 000	Somewhat prominent in cladder	febrile	÷		eater on pyelitis	3 300
22 b	Ditto	Ditto	54	2 years			sub-febrile	÷	÷	÷	2 000
23	Ditto	P-n S-d	70	Some years		Very prominent in cladder	sub-febrile	÷			1 600
24	Sophia hem-mets Surgical Ward	Z-n	69	10 years	250	Big, intra-vesic	none	÷			2 000
25	Maria Surgical Ward	J. E. O.	73	10-12 years	50	Conciderably enlarged	none	+	+	+	2 000



Max. bl.-pres- sure.	Water-test		Rest N.	Remarks. Course of illness.
	limits of specific gravity.	4 hours diuresis.		
150	1 008—1 015	450	40	Indican + in 3 cm. <sup>3</sup> filtrate; p. m. + renal cal- culi.
110	<sup>10/7.</sup> 1 011—1 015 <sup>27/7.</sup> 1 011—1 016	430 425	40	Pr. ectomy. Discharged without retention at the end of 1918. 1 020 without concentration-test.
135	1 011—1 013	585	<sup>25/8.</sup> 119	<sup>30/8.</sup> Death, azotæmia p. m. pyelonephritis.
	1 004—1 023	895		Discharged, improved.
130	<sup>7/11.</sup> 1 021—1 025 <sup>26/11.</sup> 1 006—1 020	300 860	39	Discharged, improved. Digitalis was given between the tests.
170	1 009—1 022	630		Pr. ectomy. 50 gr. Discharged well. Brother of the following patient.
165	1 008—1 012	1 000	<sup>6/12.</sup> 78 <sup>12/12.</sup> 73	Death <sup>8/9.</sup> 19. Azotæmia, unconscious several days. contracted pupils, subsultus tendinum, rest N > 164. For the last years suffered from thirst. the last 2 months vomiting off and on.
110	1 010—1 016	460	40	+ vesical calculi, ectomy, discharged well.
130	1 005—1 013	980	<sup>8/12.</sup> 46	Suprapubic fistula, <sup>23/12.</sup> (same patient as below)
	1 010—1 014	490		Operated, 10 gr. Discharged well.
170	1 015—1 021	200	43	Myocarditis incompens.
	1 004—1 015	520	219	Operated, vesical calculi, death, azotæmia.
130	1 002—1 020	810		Operated, 10 gr. Discharged well.

No.	Hospital.	Name.	Age.	Urinary troubles.	Residual urine.	Prostata.	Fever before operat.	U r i n e alb. leucoc. bact. quant.
26	Maria Surgical Ward	H. J. S.	74	Stricture 68 years Vesic calc. 14 years.	500	Enlarged stones	sub-febrile	trace ÷ ÷ 1 600
27	Ditto	V. B.	62	2 years	800	Greatly enlarged	sub-febrile	÷ ÷ — 2 300
28	Ditto	K. G. J.	59	For a time	1 000	Enlarged	high	÷ ÷ ÷ 1 000
29	Ditto	K. B. E.	67	1 year		Enlarged	sub-febrile	÷ 1 250
30	Ditto	A. A.	65	5 years	900	Considerably enlarged	none	— — ÷ 1 750
31	Ditto	A. J.	59	10 years	250	Moderate enlarged	sub-febrile	trace ÷ ÷ 1 450
32	Ditto	E. E.	68	10 years	250	Considerably enlarged	none	trace ÷ — 1 200
33 a	Ditto	D. A. J.	82	10 years	775	Considerably enlarged	sub-febrile	— 1 600
33 b	Ditto	D. A. J.	82		600		sub-febrile	÷ ÷ 1 950
34	Ditto	J. S.	70	10 years	75	Enlarged	none	— — ÷ 800
35	Ditto	A. V.	69	Several years	250	Considerably enlarged	febrile	— — 700
36	Ditto	P. A. P.		Several months	800	Somewhat enlarged	sub-febrile	
37	Ditto	C. A. C.	82	For a long time		Enlarged	sub-febrile	÷ ÷ ÷ 1 400

Max. bl.-pres.- nere.	Water-test		Rest N.	Remarks. Course of illness.
	limits of specific gravity.	4 hours diuresis.		
210	1 006—1 013			Operated, stones, discharged improved.
$\frac{8}{3}$ 170 $\frac{21}{3}$ 155	1 007—1 012	825	$\frac{12}{3}$ . 70 $\frac{24}{3}$ . 64	Death $\frac{18}{3}$ . P. m. not performed, pyelonephritis.
				Death $\frac{10}{3}$ . pericarditis, pleuritis.
160	1 013—1 018	270	43	Operated, 65 gr., discharged well.
165	1 020—1 023	300		Influenza.
205	1 007—1 020	1 000	29	Influenza.
140	1 005—1 016	950	34	Cancer?, discharged improved.
$\frac{20}{3}$ 155 $\frac{22}{3}$ 120	1 006—1 015	1 350	64	Discharged improved. Suprapubic fistula. Tapped at home. Same patient as No. 33 b.
160	1 006—1 015	550	77	Suprapubic fistula, death the following day. No P. m.
170	1 002—1 023	800	27	Operated, discharged well.
155			21	Operated 95 gr., discharged well.
115	1 012—1 020	143		Cancer?, nursed at home.
130	1 011—1 020	200	36	Cancer?, stone, operated 6 gr., discharged improved.

No.	Hospital.	Name.	Age.	Urinary troubles.	Residual urine.	Prostata.	Fever before operat.	Urine alb. leucoc. bact. quant.
38	Maria Surgical Ward	L. M. T.	77	1 year	650	Size of an apple		blood
39	Ditto	P. J. K.	70	1/2 a year	1 800	Considerably enlarged	sub-febrile	÷ · 2 000
40	Ditto	K. O. H.	63	1 year	75	Considerably enlarged	jumping	÷ ÷ ÷
41	Ditto	G. A. G.	78	Calculus 1916		Considerably enlarged	sub-febrile	+ + 1 300
42	Ditto	J. O. D.	70	1/2 a year	500		febrile	5 000

A hydronephros should according to ordinary pathological ideas to a certain extent be a reversible process. In 2 cases, which I have happened to examine after the operation, the one, no. 5, who had constant retention, was only slightly affected by it, and the other, no. 15, who was operated with a functionally good result, concentrated half a year later almost normally, that is to say at 1,024 from the highest renal insufficiency of 1,011—1,015 before the operation.

When the renal insufficiency reaches a certain higher degree, the obvious condition is a retention of nitrogen. I have in a number of these cases determined rest-total nitrogen according to KJELDAHL, as a rule on 10 cm.<sup>3</sup> serum. In certain cases, which clinically resembled uræmia, I have also chemically diagnosed azotæmia or the genuine uræmia according to VOLHARD's classification. The respective nitrogen-values in the acute fatal uræmia have as a rule been beyond 100 mg. per 100 cm.<sup>3</sup> serum (the highest was 219 mg.) and in chronic cases below 100 mg. Clinically the symptoms varied. VOLHARD's table on the genuine uræmia also especially points out, that not all the typical symptoms are found in every case of uræmia. No. 12 was a comparatively pure case with low rest nitrogen

Max. bl.-pres- sure.	Water-test		Rest N.	Remarks. Course of illness.
	limits of specific gravity.	4 hours diuresis.		
	$\frac{2}{6}$ , 1 010—1 020 $\frac{3}{7}$ , 1 003—1 016	200 721	$\frac{1}{6}$ . 42 $\frac{1}{7}$ . 42 $\frac{8}{8}$ . 48	$\frac{25}{5}$ . Suprabubic fistula. $\frac{8}{7}$ operated 145 gr.
165	$\frac{31}{6}$ , 1 007—1 012 $\frac{1}{7}$ , 1 005—1 011 $\frac{24}{7}$ , 1 005—1 016	570 720 915	$\frac{2}{6}$ . 112 $\frac{26}{7}$ . 50 $\frac{6}{8}$ . 56	$\frac{1}{8}$ . Suprapubic fistula.
220	1 005—1 021	1 575	38	Operated.
180 165	$\frac{2}{8}$ , 1 015—1 020 $\frac{11}{8}$ , 1 005—1 018	240 830	$\frac{6}{8}$ . 39 $\frac{22}{8}$ . 112	Digitalis was given between the water-tests. $\frac{14}{8}$ operated, 145 gr. + stones. Later on hiccough and vomiting. Death, uræmia $\frac{23}{8}$ .
150	1 009—1 015 1 005—1 010	495 995		Operated, + residinal endurine. P. m. Cancer.

and medium renal insufficiency, who died in azotæmia 3 days after a technically successful operation; there were comparatively few symptoms: anorexia and vomiting, euphoria, urinary foetor. The course in the case of no. 41 was the same, especially like the pure cases, without the mental functions being dimmed towards the end. No. 13 showed the usual untreated, infected and subchronic final stage with decreasing blood-pressure, contracted pupils, heavy breathing, amoniacal foetor, and alternating dullness and restlessness. But no. 20 had the characteristic subsultus tendinum, and this case is interesting to compare with that of a brother no. 19, who gave a mediocre water-test and had a successful operation performed. No. 20 showed on the contrary a really great renal insufficiency, but quite a good state of general health: only the last few months there was a little vomiting now and then. On examining the blood in no. 20 an ominous value of rest nitrogen of 78 resp. 73 mg. was found. A month later the patient was also in acute uræmia with rest-N. beyond 160 mg. In another case, which was admitted in the final stage, pericarditis and pleurisy, probably of uræmic origin, were found.

Uræmia in prostatism must be a satisfactory object for studies



on the prognosis. Perhaps the latter, as experience increases, possibly, in a certain regular manner may be set according to the one or the other symptom. There is here quite a different practical possibility to consider than the disheartening aspect of a glomerulo-nephritis, which develops into the uræmic stage. With regard to the diet one should, according to my experiences, be careful not to make the food too abruptly uniform and poor in salt and nitrogen, when there is a question of dietetic régime in subchronic uræmia; this is to work against the anorexia. Finally, I wish to point out the connection which undoubtedly in prostata-uræmia is to be found with pyelonephritis, but which has not as yet been proved; in histological section the inflammatory products occupy a big space in the prostata-kidney. VOLHARD mentions, speaking of anuria, that this may be produced by interstitial inflammation and inflammatory oedematous swelling of the kidney. In itself the pyelonephritis seems, according to what I have experienced in a single case, to give rise to renal insufficiency.

The cardiac failure may show itself in the water-test in the reduced capacity for dilution; for instance case 18 and 40 with distinct improvement after having been treated with digitalis. Presumably the surplus quantities of urine in case 1, 2, 4, 9, and 20 also are due to latent cardiac oedema, which are emptied by the diuretical onpush of the water-test. The not unusual nycturia is an ordinary symptom of cardiac incompen-sation. In certain cases the generally moderately increased quantity of urine must be reckoned as owing to the hypostenuria, and in others to the infectious irritation.

A great number of cases seem to pass with considerable rise in blood-pressure and I look upon this as being due to a complicating benign nephrosclerosis, thus, generally speaking it is irrelevant for the prognosis. Clinical symptoms and the microscopically examined p. ms., which in 3 cases are at hand, have not succeeded in proving the injuries of the glomeruli as a cause of the rise in blood-pressure.

V. MONAKOW and MAYER have recently in several and continually observed cases of prostatism found increased rest-nitrogen and rise of blood-pressure in untreated cases, which after rest in bed and drainage again have gone back to normal conditions. Azotæmia with oliguria increased until anuria is as a rule according to the cases which VOLHARD has collected

from the records, followed by rise in blood-pressure and cardiac dilation. On the other hand the blood-pressure decreases with the appearance of heart-failure. This final reduction of the blood-pressure is seen most distinctly in a blood-pressure which beforehand was high, as in case 13. When there is an opportunity of following the case continually by weighing and daily clinical observations, it is possible to weigh the cardiac component correctly. But it is often inseparably interwoven in the most pronounced renal complex of symptoms, the genuine uræmias for instance as premortal cardiac failure.

FRIEDRICH MÜLLER mentions in »Kriegsärztliche Mitteilungen» the reduced renal function through obstruction in the urinary ducts, and exemplifies amongst others by prostatism. In the big American surgical clinics they of late also consider the retention of nitrogen as well as the dominant colour-test.

In Scandinavian literature GJESTLAND and BACKER-GRÖNDAHL have from NICOLAYSEN's clinique in Christiania published researches on the renal function with prostatism and in some cases, amongst others, found retention of urea in the serum (the French method with Yvon's tube), in a couple of cases with bad prognosis.

In some other Swedish surgical departements in Växjö (Dr. Tengvall), Västervik (Dr. Rietz) and Arvika (Dr. Kjellgren) this renal test, the water-test, is used as prognosticum before the operation.

I thought it might be of interest at a medical conference, like the present, also to draw a parallel with the hæmotogenous nephropathies, which are of the greatest interest to us, by setting forth the above mentioned views on the symptoms of the prostatic-kidney.

### **Victor Scheel. The importance of the accomodation-test for judging of the renal function.**

The variability — and accomodation-tests for judging of the renal function were introduced by KLAUS HANSEN and BACKER GRÖNDAHL, who communicated their experiences at the 4:th Northern Conference for Internal Medicine (Helsingfors 1902). Their manner of procedure was as follows: the patients were ordered dry diet for 3 days and then milk diet for 3 days,

after which the variability of the urine was measured. There was however this drawback that the test lasted a week. It may however be done in one day, as VOLLHARD<sup>1</sup> and STRAUSS<sup>2</sup> have suggested, by giving plenty of liquid first thing in the morning, and as this normally is discharged in the course of 3—4 hours, the rest of the day may be utilised for examining the relations of the urine in dry diet. VOLLHARD gives 1 1/2 Liter liquid, STRAUSS only 1 Liter. As most people find it difficult to take more than 1 Liter at a time, I have accepted the STRAUSS quantity, and with a slight modification of his methods used the following manner of progress: The patient should preferably be in bed some days before the test, at any rate the day before and the day of the test.

The day before the test, salt-free fever-diet + 5 gr. salt (fever-diet is 250 gr. white bread, 30 gr. butter, 1/2 Liter milk, 1/2 Liter tea, 1/2 Liter sago or rice boiled in milk, 1 egg, 150 gr. boiled fish with mashed potatoes).

Nothing to drink during the night.

The test-day: At 7 a. m. 1 Liter weak tea (with or without sugar, at the most 20 gr.)

11 : » 100 gr. bread with butter (salt-free)  
50 gr. soft white cheese (containing 2—3 % ClNa.)

» 1 p. m. scrambled eggs (3 eggs) + 2 gr. salt +  
1 apple or orange.

» 4 : » 100 gr. bread with butter (salt-free)  
50 gr. white cheese (containing 2—3 % ClNa.)

» 7 » » 1/4 Liter tea, 1 egg, 50 gr. bread and  
butter (salt-free) 1 gr. salt.

The urine is quitted at 7 a. m. before drinking tea and at 8, 9, 10, 11, 1, 4, 7 and at 7 o'clock the next morning.

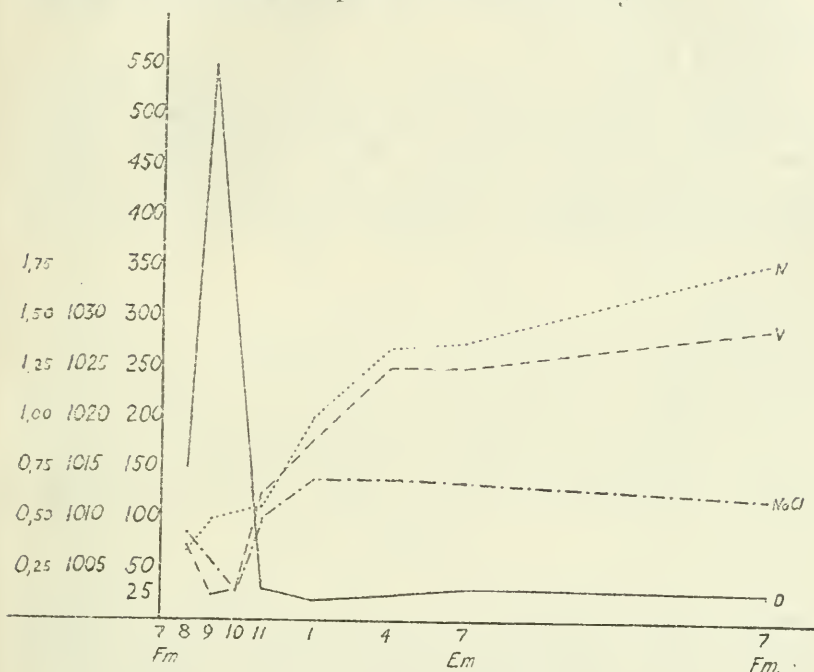
In each single portion the quantity and the specific gravity is measured; furthermore I have ascertained the contents of N. according to KJELDAHL and the contents of ClNa. according to VOLLHARD.

The series comprises 4 renally perfectly healthy persons, 5 patients with orthostatic albuminuria and 25 nephritics of different types and in different stages. What we wish to examine is the variability in the secretion of urine or the accommodative quality of the kidneys, according to what is demanded of

<sup>1</sup> VOLLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In MOHR & STAEHELIN: Handb. d. inner. Medicin. Bd. III. S. 1917 ff.

<sup>2</sup> STRAUSS: Die Nephritiden. Berlin 1916. S. 23 ff.

them; so as to explain how the curves show this, I shall demonstrate the curve from a renally healthy person and one from a patient with complete renal insufficiency.



Curve I.

Curve no. 1 from a renally healthy person shows the following course in the secretion of urine:

at 8 o'clock 150 cm.<sup>3</sup>

» 9 » 550 »

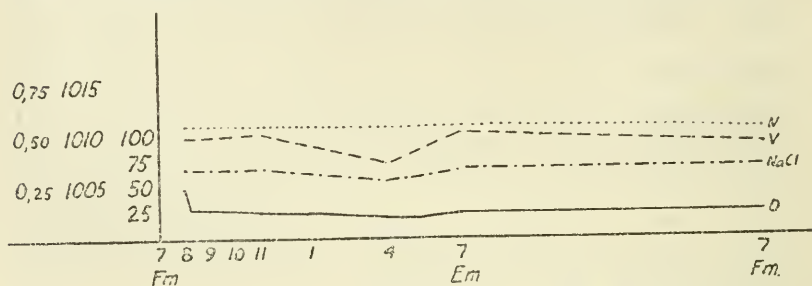
» 10 » 425 » , that is 1 125 cm.<sup>3</sup> urine in the course

of 3 hours, which is more liquid than has been drunk, as the plentiful supply of liquid (1 Liter tea) has produced a plentiful diuresis. At 11 o'clock the diuresis has ceased and the secretion of urine varies until the next morning between 20 and 40 cm.<sup>3</sup> an hour; the day and night diuresis amounted in all to about 1700 cm.<sup>3</sup> With the increased diuresis the specific gravity fell to 1002 and then it gradually increased to 1028, which was the specific gravity of the night-diuresis. The 2 other curves show secretion of N. and of chloride in per cent; the chloride-curve rises to about 0.75 %, it is highest in the afternoon but during the night it again goes down a little:

the N-curve reaches its maximum during the night, when it rises to 1,75 %.

As a counter-part to this, we see *curve no. 2* from a patient with renal insufficiency; it was traced a week before she died from uræmia.

A slight increase in diuresis is seen at 8 o' clock, that is 1 hour after she had drunk 1 Liter tea; the discharge of urine was, in the first hour after this, 50 cm.<sup>3</sup>; during the rest of the day and night about 25 cm.<sup>3</sup> an hour. The specific gravity does not exceed 1011 and only goes down to 1007; the chloride



Curve II.

and N.-curves reach at their climax respectively 0,30 % and 0,55 %, and their course is almost horisontal. The kidneys have in other words beforehand rendered their utmost and are unable to accomodate their function to the different claims, which during the course of the day and night have been made on them.

The question is now, whether we can conclude from deviations from the normal curve, that there are functional anomalies of the kidneys, and what importance we in this respect may ascribe the single elements of the curve.

Let us first look at the *secernation of liquid*. The curve generally reaches its highest point 2 hours after drinking; in a few cases already 1 hour after, and in some not before 3 hours after. This may however be observed both in renally healthy persons and in patients with nephritis and is of no diagnostic significance. Further delay, so that the climax of the curve is reached 4 hours or more after drinking, I have only observed in patients with symptoms of renal insufficiency. This delayed rise is however in no wise unusual with insufficient renal activity.



As to the absolute height of the curve and the discharge in each single hour, the circumstances in renally healthy persons are as a rule these, that during the first hour 100—200 cm.<sup>3</sup> urine are discharged and in the second 400—500 cm.<sup>3</sup> Plentiful diuresis does not however prove, that the person in question is renally healthy for it may also be found in patients with symptoms of rather advanced renal trouble. On the other hand a deficient discharge of water after drinking tea does not prove, that the water-discharging power of the kidneys is reduced. The discharge of water is to a high degree dependant on extra-renal factors. If there is a tendency to edemas and transsudates, the water will partly be deposed in these and not be given to the kidneys for discharge. Such a pathological state is however not even necessary; both in healthy persons and in nephritics the water-discharge is also dependent on the immediate standard of the organism. Different persons are in this respect subject to different balance. If a person has been accustomed to drink plenty of liquid, and if then some days before the test he has had a smaller supply of liquid or if he has discharged liquid by other means (perspiration, diarrhoea), the drinking of 1 Liter tea will only suffice to cover the organisms' want of liquid and only give rise to a small diuresis. Therefore the same person, as soon as he has been prepared for a more plentiful supply of liquid, may very well promptly discharge the amount of liquid which he has been given. In each single case a correct estimation of the extra-renal factors will be difficult, especially when there is a question of patients who only have been a short time at the hospital. Therefore we do not venture from a small diuresis to draw any certain conclusion as to the functional power of the kidney.

With regard to the *diuresis-curve* its course in normal persons is that after the great initial rise it goes down to a low level, which is generally at a discharge of 24—40 cm.<sup>3</sup> an hour and keeps so until the next morning; in the course of the afternoon a slight rise up to 50 cm.<sup>3</sup> may however often be observed. The curve may have the same course in patients with even rather advanced renal disease; in itself a curve with normal course is naturally a sign of a good function, but it does not show how far we are from the limit of insufficiency.

The abnormalities, which in patients with renal diseases can be seen in the curve are partly, that its climax takes place later — 4 hours or more after the supply of water — partly that the curve is irregular, so that a rise occurs twice during the day and partly, that the fall is slower; sometimes a rise of the night-diuresis may again occur. This latter is however not characteristic of the renal insufficiency, but may also be found in patients with cardiac insufficiency and in cases with orthostatic albuminuria.

We then pass on to *the specific gravity-curve*. During the plentiful diuresis after drinking tea, the specific gravity is reduced to 1002—1003, sometimes even until 1001 and in the course of the day it rises, so that the most concentrated portions of urine in the evening and in the night have a specific gravity of 1025—1030. If the diuresis increases less than usually, a corresponding smaller fall in the specific gravity will generally be the consequence in normal persons, but not always. The most important with this curve is however the determination of its climax, because renal insufficiency amongst other things shows itself, by the kidneys being unable to discharge a concentrated urine even if the diuresis is small (curve no. 2); in the highest grades of renal insufficiency the specific gravity can keep 1010 or below this, or, when the renal insufficiency is less complete it is 1010—1020. The question is now, to what extent a deficient concentration allows us to conclude the presence of renal insufficiency. I do not reckon the cases where the concentration does not increase, because the diuresis does not decrease, as the test for instance may be performed on a patient who at the time is emptying edemas, or on a patient suffering from essential polyuria (diabetes insipidus), and the condition for utilising the specific gravity curve for determining the renal function is this, that the diuresis decreases so much, that we may demand a high specific gravity. In renally healthy persons a diuresis of 36—40 cm.<sup>3</sup> an hour (the night diuresis generally is after the test-day), will show a specific gravity of at least 1025. I have only observed a specific gravity below 1020 with such a diuresis in cases with symptoms of renal disease.

*The chloride-curve*. The discharge of chloride is greatly dependent on extra-renal factors (manifest and latent edemas, tendency to edema), so that the discharge in itself does not

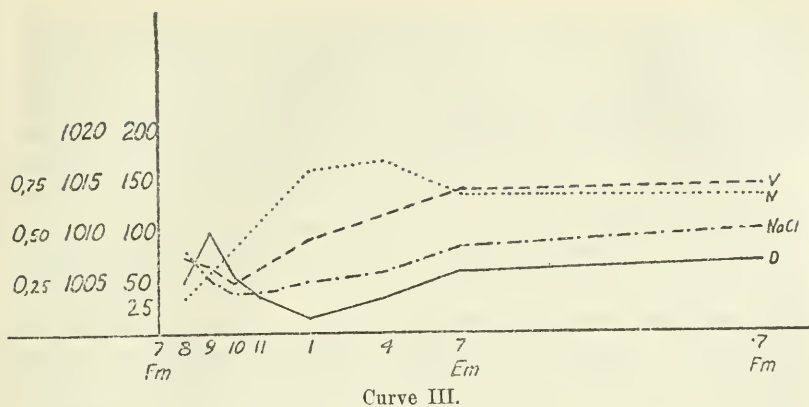
prove anything with regard to the renal function. In normal persons the discharge follows quickly after the dose. If the curve of the discharge per cent is traced it will simultaneously with the rise in the diuresis show a considerable fall; then follows a rise towards evening and a fall during the night corresponding with the administered dose. The total quantity that is discharged, is the same as that administered viz. 6—7 gr.; the curve rises in per cent to 0.75—1 % or a little higher. In patients with cardiac insufficiency and with orthostatic albuminuria a considerably smaller rise, corresponding with the influence of extra-renal factors, is often observed.

*The N.-curve.* The N.-discharge per cent decreases at the same time as the increase in the diuresis takes place, and then it rises again in the course of the afternoon and night; in normal persons it reaches 1.50—1.75 % in the evening and night. The N.-curve generally goes parallel with that of the specific gravity so that a specific gravity of 1010 corresponds with an N. per cent of 0.50 1015—0.75 % N., 1020—1 % N., 1025—1.50 % N., 1030—1.75 % N.

With renal insufficiency the N.-curve may run low; even in a small diuresis it may be as low as 0.50 %. The total discharge depends on the N.-balance of the patient. A discharge of N. of 9—10 gr. corresponds with the protein contents of the testdiet, which is 65—70 gr. and the former is the most usual, but in persons who by a previous diet have been prepared for a higher balance, the discharge may increase up to 12—14 gr. daily. In more pronounced renal insufficiency it decreases to 5—6 gr. daily, but the absolute value of the N.-discharge may even in rather advanced stages of renal insufficiency reach the normal. The typical feature in renal insufficiency is this, that the N.-discharge per cent is not as high as in renally healthy persons; in the more advanced stages only up to 0.50 % or below this, in the milder stages to 1—1.25 % with a diuresis of 30—40 cm.<sup>3</sup> an hour. The normal course of the curve is an initial fall of about 0.10 %, corresponding with the initial diuresis; then it rises quickly during the afternoon, and during the night more evenly. Sometimes the night-urine may be found to be less N.-concentrated than that from the afternoon, but this is not typical of any renal disease. Patients with morbus cordis do not show any special deviation in the relations between diuresis and N.-concentration.

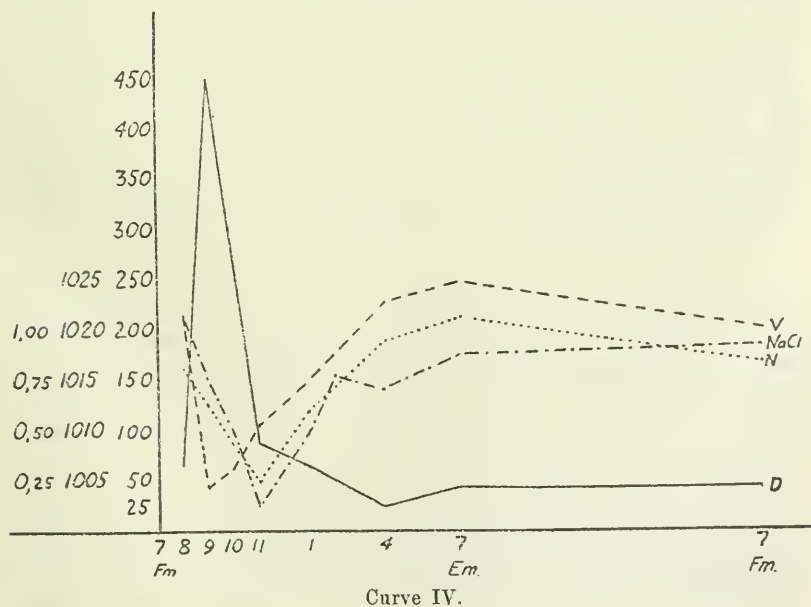
If we want to know, what the accomodation-test in each single case brings forth and which of the curves (diuresis, specific gravity, chloride and N.) is of importance for the clinical examination. we must first find out under which circumstances these questions will arise. As a rule it is a case of judging patients with high blood-pressure. These patients generally suffer from a low albuminuria, sometimes so low, that it only can be proved by very fine methods. They always have arterio-sclerosis to a greater or smaller degree, which also makes itself known in the kidneys and produces interstitial processes here: in a few cases they are however insignificant. One can well say that they all have interstitial nephritis, but from a clinical point of view this is not very enlightening. In some cases the renal disease is very far advanced, and the patient exists only by maximum renal function, he is thus on the verge of insufficiency, and the prognosis and the treatment are dependant on this; in other cases the renal function is only slightly affected, and the vital danger is that of the high blood-pressure and the arterio-sclerosis (apoplexy), or from the cardiac hypertrophy, while the renal disease does not demand much attention, because the degree of the renal disease does not threaten the patients' life. The usual clinical phenomena from the kidneys, the heart, and the blood-vessels are the same in both cases: slight albuminuria, slight cylindruria, high blood-pressure, cardiac hypertrophy and possibly cardiac insufficiency. The examination of rest N. which is so valuable in judging of the degree of the insufficiency does not contribute to the diagnosis, when the kidney still, on account of its maximum yield effort keeps the patient free from uræmic intoxication. In these cases the accomodation-test may give us exactly the information we want. It may reveal the circumstance that the kidneys really are working on the verge of insufficiency, and it may in other cases show, that the renal function is so good, that in this respect there is scope enough for the patient.

I shall illustrate this with a couple of curves. *Curve no. 3* is from a woman of 25 with considerable blood pressure — 230 — less than  $\frac{1}{2}$  % albumen in the urine and only a few cylinders; the symptoms were exclusively cardiac. Rest N. was normally 25 mg. The accomodation-test showed deficient discharge of liquid, abnormal course of the diuresis-curve with



rise during the night; deficient power of concentration, slight N.-and chlorideconcentration and relations the reverse of the normal, as the chloride-curve rose during the night and that of N.-fell. The total N.-and chloride-discharge was adequate. The patient died 6 months later from uræmia.

*Curve no. 4* is from a woman of 43, admitted with slight hemiplegia. Blood-pressure 260. Slight albuminuria, insignificant cylindruria. No cardiac or uræmic symptoms. Rest N. normal, 25 mg. The accomodation-test showed the following

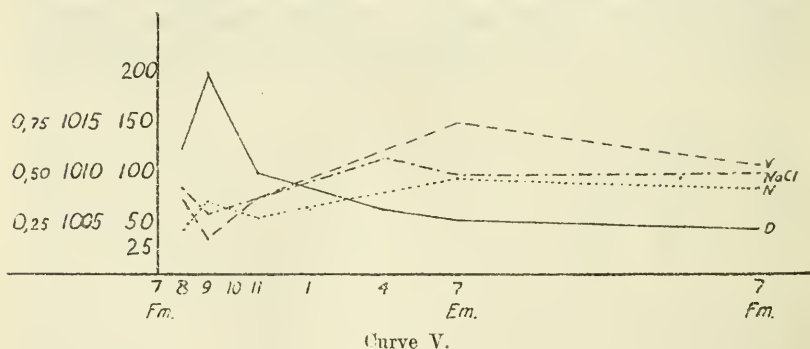




circumstances: good water-discharge and normal course of the diuresis-curve. The concentration slightly reduced, as the specific gravity does not exceed 1025 and decreases a little during the night, also the N.-curve shows some deviation, as it only reaches a concentration of 1.10 % and decreases a little during the night; but on the contrary the chloride-curve rises during the night. The absolute discharge of N. and chloride is normal. A certain defect in the renal function is unmistakable, but there is however scope enough, so that with regard to the prognosis and the treatment, to a certain degree we do not need to consider the kidneys. Moderate restriction of the amount of protein in the diet was prescribed and hypertonicising stimulant were forbidden. She felt perfectly well until 2 years later when she died suddenly from apoplexy.

In different cases of nephritis, the accommodation-test is a good help for estimating the patient's state, even if from other symptoms we also may be able to draw conclusions as to the function.

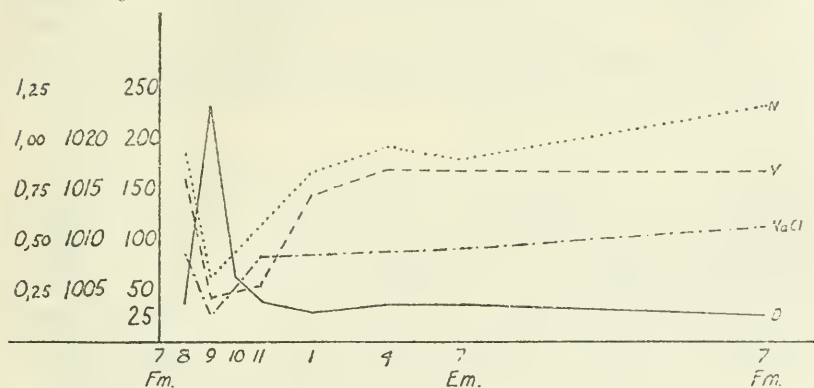
I will demonstrate a few curves. *Curve no. 5* is of a man of 45 suffering from chronic nephritis, which followed after an



acute nephritis; originally there was 10 % albumen and the rest N. was 80 mg. At the time of the test rest N. was 37 mg., blood-pressure 160; there was 3—4 % albumen in the urine, cylinders and red blood-corpuscles. The curve shows a deficient function.

*Curve no. 6* is of a man of 39, suffering from a parenchymatous nephritis with a tendency to hydropsy; he had hydraemia (the blood only contained 6.2 % albumen). 10 % albumen with many cylinders. Normal rest N.: 25 mg., blood-pressure

155. The curve shows a reduced, but however not really bad function, which allowed of a little more free and more albuminous diet than we otherwise would have ventured to prescribe. His albuminuria has gradually decreased, so that it is now only  $\frac{1}{2}$  % and he feels well.



Curve VI.

When utilising the test in practise one should of course not trouble about ascertaining the N- and chloride-curve. Furthermore, the more simpler methods for determining N- and chlorides are not very accurate, and it is of course better to do without figures than to work with wrong ones. At a hospital, where accurate methods can be utilised, the tracing of the N- and chloride-curve contribute to getting better information of the metabolism of the patient and to a proper estimate of the influence of extra-renal factors: but the best clue for judging the function is the diuresis and the specific gravity. When utilised with sufficient criticism the accomodation-test contributes considerably, if only by the diuresis and the specific gravity-curves, to the comprehension of a case which perhaps otherwise might be a doubtful one, and gives us a hint both as to the diagnosis and to the treatment.

#### *Discussion to TILGREN and SCHEELS lectures:*

HOLMGREN. Looking at Dr. TILGREN's tables we find polyuria in many cases, perhaps in most. It then occurs to one, what Dr. SCHEEL recently so rightly said viz. that if one in a trial-test with water is to any conclusion on an insufficient power of concentration, one must demand that the diuresis

be so reduced as to justify a claim to a concentration. The question then arises: are TILLGREN's poor results with the water-test in cases of prostatici due to the same cause as those in polyuria in general? For here we regularly find an insufficient power of concentration in the afternoon, whatever the cause of the polyuria has been; at any rate, it has been so in the various cases of polyuria, where I have examined these matters (for instance in polyuria in convalescence after infectious diseases etc. etc.).

HEDENIUS. With regard to the lectures recently held, I presume to draw attention to the fact, that we as yet have no satisfactory proof which justifies us in supposing in *all cases*, that an insufficiency of the kidneys should be caused by serious pathological-anatomical disturbances of the kidneys. This symptom might no doubt be attributed to functional disturbances, as vasamotorical etc. It is moreover strange to see, that the simple uremeter again is being honoured and has become quite the most important instrument for judging the insufficiency of the kidneys. I have found that in cases of chronic nephritis a low specific grav. (1010—1014) of the 24 hours' urine, which during a long time of observation is seen to be constant, with a uniform diet, is explained by a pronounced insufficiency in the water-test. Thus, through the more complicated scientific methods such as: cryoscopy, test for rest-N and the water-test, we have reached a more simple methodic. The fact, that a low and constant specific weight of the urine, is a symptom of a far advanced case of kidney-disease, is just the starting point. It is a fact, which experience had shown long before the lately mentioned and more scientific methods were in use. This is a new example, to add to many former ones, of the usual way of progress in our science.

Finally, I presume to make a remark with regard to the former discussion, as to the dietetic treatment. Dr. V. SCHEEL pointed out, that one in cases of nephrosclerosis on account of the feeling of thirst, which accompanies this disease, might allow an increased daily consumption of fluid of 2—2½ Liter.

I cannot absolutely approve of this standpoint. The consumption of fluid must in this case necessarily be regulated according to the state of the heart. In cases of decompensation,

which in sclerosis can arise insidiously and at an early stage. a fairly »dry» diet is no doubt necessary — not so much on account of the kidneys as because of the cardiac insufficiency.

TILLGREN. With regard to ISRAEL HOLMGREN's remarks as to polyuria as a cause of renal insufficiency, I wish to refer to what I indicated in my lecture about polyuria and renal insufficiency as being a parallel-phenomenon, a well-known circumstance.

ISRAEL HEDENIUS complained of lacking any proof of pathological-anatomical changes in renal insufficiency. I think, that we here have a domain, where the functions are well in keeping with the histological circumstances. In a normal renal section we see high tubular epithelium almost touching each other in lumen in the climax of function, whilst, when at rest and with atrophy (i. e. glomerulonephritis at the stage of hyposthenuriasis), they are nearer the stage of endothelium.

JACOBÆUS. In my wards »Serafimerlazarettet» (Stockholm), the water-test has been utilised as the most important functional test in diseases of the kidneys. Here it is in the first instance the power of concentration which is important, as a proof of an improvement of the function of the kidneys or of the reverse. In cases of chronic nephritis, where the water-test shows an almost straight line, I have tried the effects of diuretica and of heart-stimulans. Except in a few cases of cardiac insufficiency, I have not been able to influence the water-test in the least. This shows, as mentioned before, that the greatest stress is to be laid on the dietetical treatment.

KNUD FABER. As Dr. Hedenius has expressed the opinion that the signs of renal insufficiency might be caused by functional disturbances without anatomical changes, and as SCHEEL has mentioned the question of the orthotic albuminuria, I wish to remark, that we, in a series of cases, have performed tests of variability in patients with orthotic albuminuria, partly while the patients were lying down, partly while they were out of bed. Time after time it has been seen, that the discharge of water and salt was quite normal, when the patients were lying down and free from albumen, but that the test showed disturbances in the secretion and sign of insufficient discharge of water

and salt, when the patients were up. Especially according to SONNE's investigations, there is no longer any room for doubt, that the orthotic albuminuria is caused by renal stases.

Here we then see, disturbances in secretion as a passing phenomenon without permanent anatomical changes.

V. SCHEEL. I only wish to say to Dr. HEDENIUS, that I do not mean, that patients with chronic nephrosclerosis are to drink *ad lib.*, but I think, that the rather great restriction, which one, for theoretic reasons, has been inclined to prescribe (so as not to tire the circulation), is not founded on any experience, and that in reality there is no theoretic objection to these patients taking at any rate 2½ Liter of fluid daily.

## H. Bergstrand. The parathyroid bodies and Bright's disease.

For some years I have been studying the normal and pathological anatomy of the parathyroid bodies and have thus in some cases found considerable enlargements of these glands. In some cases there was certainly a question of tumor, in others it has not been possible not to associate the enlargement with other irregularities in the organism, and I have thus considered it a reactive new formation and not as an autom.

Formerly, certain diseases have been associated with the hyperplasia of the parathyroid bodies, which accompanied them; especially osteomalacy. This came about in this way. From LOEB's investigations we know, that the transposition of calcium in the body is of importance for the irritability of the muscles. With disturbances of the parathyroid bodies a change occurs in the irritability of the muscles and the complex of symptoms which then appears, resembles the clinical tetany, which often is combined with rachitis, where the transposition of calcium is disturbed. The parathyroid bodies have then been examined in tetany and rachitis, and changes are considered to have been found in the shape of a diminution of the parenchyma through hemorrhage. These observations were however incorrect and nothing anatomical came out of the theory, before ERDHEIM by extirpation of the



parathyroid bodies in rats succeeded in getting unmistakable rachitis-like disorders. The investigations into the parathyroid bodies in rachitis, osteomalacy and similar diseases were now taken up again, and still nothing certain was proved in rachitis, but in many cases of osteomalacy tremendous enlargements of the glands were found. Here in Scandinavia HARETZ has published a similar case.

Besides rachitis and osteomalacy a great many illnesses have been associated with the parathyroid bodies, especially those that have been combined with muscular spasms. In these nothing has been found, which, to say the least, must not be indicated as being uncertain. In paralysis agitans which LUNDBERG associated with the parathyroid bodies, 2 scientists, ERDHEIM and the Norwegian GJESTLAND have found enlargements, each of them in one case.

Finally, enlargements of the parathyroid bodies have been found in many cases, without these bone illnesses having been mentioned present, just as these troubles in no wise are always combined with hyperplasia of the glands in question.

As mentioned in the introduction I have found a number of cases with enlargement of the parathyroid bodies and in the greater part of these, in 10, there was at the same time some grave renal disturbance. The total number cases with similar renal disturbances was 50; and thus it was a fifth of these which was combined with enlargement of the parathyroid bodies. On account of the above mentioned circumstances it seems credible that such an enlargement should be more common in cases with renal disturbances, than in those where there are none.

Before entering further into this question, it must be mentioned how the enlargement was proved. According to VINCENT, the parathyroid bodies in an adult weigh on an average 35 mg., that is to say in all 140 mg. These figures are of course not certain, as VINCENT does not say how he got them. But they are approximately so, and this I have ascertained by weighing all the parathyroid bodies I have come across up to the present day, viz. 120. All the weighing has been done on a milligramme-torsion weight, so that all possibility of mistake with regard to the reliability of the weighings is excluded. There is no difficulty in getting the capsule of the gland clean out of its surroundings. So as to be certain, that there really is an

enlargement, I have not considered the parenchyma to be increased before the glands weighed more than 200 mg. in all.

We now have to find out, whether there really is any connection between BRIGHT's disease and the parathyroid bodies. There is no lack of dangerous sources of error. It may be possible that these enlargements are autonomous new formations. The high per centage of enlargements of the parathyroid bodies should then with BRIGHT's disease be explained in another way, and this is perhaps possible. I then observed, that the greater part of my 10 cases were advanced in age. Renal disturbances are very usual at a more advanced age, and at this time tumors usually also occur. Just think of the adenoma-like growths in thyreoidea which are so common. Thus it is possible that the figures deceive us. Only very exhaustive statistics can give us sure results as to this, and such I do not at present possess.

Again I had to seek in other directions. In the records I found the following information. Of all the recorded cases of enlargement of the parathyroid bodies a very great number show renal disturbances. In one case the renal disturbance has called upon the attention of the author. MAC CALLUM, suggests in a paper published in 1904, in which he treats of a case of tumor of the parathyroid bodies in a young person with nephritis, that the renal disease possibly may be the cause of the enlargement. In this connection I must also mention that a Grecian scientist, GEORGOPOLOS made out, that according to their presumed quality of being a »poison-disturbing» organ the parathyroid bodies ought to be changed in cases of BRIGHT's disease. He has also tried to support his view experimentally, but the whole of his method of procedure is so uncritical, that I will not waste time in explaining it.

It is of greater interest, that CAMERON and FLETSCHNER at a conference in London only a few years ago demonstrated cases of juvenile osteomalacy and infantilism, and associated these disturbances with a primary nephritis. This is thus a support for the supposition that a renal disease may be the cause of a disturbance in the transposition of chalk.

Finally, I tried to get an explanation of the nature of the new formation, histologically. In a former paper on the anatomy of the parathyroid bodies I came to the conclusion, that here only a certain type of cells, the so-called principal-cells are

found. The so-called WELSH-cells, which generally are considered to be cells *sui generis*, I in agreement with earlier researchers, look upon as being only a degenerative type of the principal-cells. Their protoplasm is more eosinophile than that of the principal-cells, but as in contrary to mentioned before they lack eosinophile granula. These granula are only artificial products. The appearance of colloid in the parathyroid bodies I likewise consider as a sign of age or degeneration. I succeeded in proving that colloid may be produced through degeneration of the so-called WELSH-cells. Further we know from ERDHEIM's investigations, that young cells of the parathyroid bodies only contain little fat. Such is the case with these cells in the early years of childhood, and in cases of tumors of the parathyroid bodies. ERDHEIM utilises this observation in his researches on the parathyroid bodies in osteomalacy. He considers that herein he has found focal as well as diffused parts free from fat also in glands, which are not enlarged, and this he thinks, proves, that the parathyroid bodies also in these cases are altered.

If we put all these circumstances together, we come to the conclusion that a hyperplastic tissue of the parathyroid bodies must only or nearly only contain principal-cells which must be free from fat or poor in fat and without colloid. Now, I was so lucky as to get a case, where I in all probability can maintain, that here is a question of hyperplasia and not of an autonomous new formation. The case was a woman of 57, with colloid-struma, who died in pneumonia, where almost the whole of the thyroid parenchyma was destroyed. At the same time there was an especial great enlargement of the 3 glandulae parathyreoidea, the one weighing 400 mg., the second 145 mg., the third 80 mg., while the fourth weighed 40 mg. On further examination it was found, that the enlargement of each gland was caused mostly by macroscopically fairly circumscribed tissue, which occupied the lower parts of the glands. The paraffin-section however showed indentically the same appearance in the upper and lower parts and these could not here be distinguished the one from the other. In the upper part, the old gland and all the cells had the character of the principal-cells, and the colloid had disappeared. This is otherwise never found at that age. In the frozen section there certainly appeared a decided difference in contents of fat

between the upper and lower part, but also the small upper parts were found to be without fat. Here there was thus a fairly circumscribed new-formed tissue but also a transformation of the old parenchyma, which all pointed to a reactive change. Furthermore we know by experiments with animals, that the parathyroid bodies are always hypertrophied, when the thyroid gland is destroyed. The case which has been described is certainly the first of this type in man but I do not consider that it should prevent this explanation from being correct.

The question now is: What are the relations of the glands in the cases of BRIGHT's disease mentioned? — The investigations showed, that they in some cases were as described above, in others again they are different, as the enlargement was caused by a circumscribed growth surrounded by the apparently unchanged tissue of the parathyroid bodies. Time does not allow me to go into details. But if we gather the results of the histological investigations we find that also these encourage us to continue on the same lines in which we have begun. We can however hardly expect to get a conclusive result out of such an examination, as it is evident that many benign autonomous new growths and hyperplastic foci must be greatly alike. If through irritation there happens to come a new-growth in an organ, this naturally does not occur by the division of all the cells but through foci of proliferation appearing here and there. These difficulties we however know from other organs.

In the above I have spoken of BRIGHT's disease, without explaining further what I understand by it. This is due to the circumstance that the renal changes in the cases mentioned were of such very different types. Of the 10 cases, there was in 4 a question of chronic glomerulo-nephritis, 1 case of subacute glomerulo-nephritis, 2 cases of nephrosclerosis, 1 case of hydronephrotic atrophy, 1 case of amyloid renal atrophy and lastly 1 case of nephros.

I have of course tried to find out what it is in the renal changes, which might be supposed to affect the parathyroid bodies. I have not been able to find any clue to this. Apart from this it must be remarked that the appearance of the uræmic symptoms and their development does not show any parallellism with the relations in weight of the parathyroid glands. My



examinations have however in this case not gone farther than to a comparison between the usual hospital-diaries of the cases. In none of the cases osteoporosis or osteomalacic changes were found. As to the kidneys, they were examined especially with regard to the appearance of calcium. In 8 cases chalk was found in small quantities, such as generally appears in renal diseases. In the 2 other cases there was found a tremendous lot of chalk and this not alone as incrustation of necrotic epithelium-cells and cylindres, but also interstitially. We know that chalk is deposited in the kidneys partly by the mobilisation of chalk, for instance malign tumors of the osseous system, partly for local reasons, such as necrosis or degeneration of the epithelium-cells, thus for instance in nephros caused by poisoning by sublimate. There are however certain circumstances which make it doubtful whether the calcination in these nephroses is the result of purely local causes such as the greatly varying quantity of chalk in different types of nephros. It is a well known fact, that the metabolism of chalk is changed with renal disturbances. According to most scientists there is retention of chalk. On the basis of MAC CALLUM's and VOEGTLIN's observations, that the parathyroid bodies control the excretion of calcium and that an insufficiency of the parathyroid bodies gives rise to increased muscular irritability, we should be able to build up quite a lot of rather plausible theories. But at present I consider this however as quite useless. The first steps to be taken are some experimental examinations, whereby the parathyroid bodies can be examined in animals whose kidneys were damaged, partly by such poisons which at the same time bring about calcination of the kidney, partly by such as do not bring about any similar change. The rabbit is the best suited as experimental animal, because it is the only animal in which we have the exact measures of the weight of the parenchyma of the organs with internal secretion, thanks to the splendid researches by HAMMAR and his pupils.

### *Discussion.*

K. O. LARSSON, Stockholm. Dr. BERGSTRÖM has pointed out, that in Bright's disease by a systematic weighing of the parathyreoidea he has found evident changes, viz., enlargement of this gland, which he is inclined to ascribe to the renal affec-



tion. He believes, that it is possible to study this problem experimentally. He is inclined to associate the changes in the transposition of salt in Bright's disease with those in parathyreoidea.

I cannot omit in this connection to add a few words. I have for some years taken an interest in the questions of the function of the parathyreoidea, in connection with the researches on the alimentary influence on tetania in infants; this disease is as we know ascribed to changes in the parathyreoidea. Lately I have made some clinical observations, which seem to be of a certain interest in this connection. I have followed the galvanic irritability in acute nephritis and have found, that it is increased by same; it disappears at the same time as the oedema and the Na. Clis discugoged.

Dr. BERGSTRÖM said, that it was possible to tackle the problem of the connection between the function of the parathyreoidea and the symptoms in Bright's disease experimentally. I therefore wish to mention, that I am already studying the alimentary influences on the galvanical irritability in Bright's disease; at the same time I wish to emphasize the danger, which lies in drawing conclusions from changes, which have been ascertained by a post mortem section of a gland with internal secretion, as to the part this gland possibly played in the disease.

HARBITZ. Dr. BERGSTRAND's lecture has been of great interest to me, and he gives proofs of things which are of great importance. My personal experiences only partly point to the maintained connection between the glandulae parathyreoideæ and renal affections. In most cases of hyperplasia or tumor of the glandulae parathyreoideæ I have not found any affection of the kidneys. Only in a very pronounced case with obvious adenoma or struma of the gland have I found nephritis as well as a considerable deposit of chalk in the kidneys. I am uncertain, as to whether the renal affection or the deposit of chalk was the primary cause.

Many more observations on these matters are necessary for forming an opinion, but the hypothesis in itself is most interesting.

BERGSTRAND. I only wish to repeat, what I pointed out in my lecture, that far from all disturbances in the parathyreoidea

can be connected with Bright's disease. I have often had the opportunity of observing autonomous growths in this gland. Furthermore I beg to emphasize, that my remarks are only preliminary communications in which I render an account for the reasons which perhaps can be used in support of my remarks and are therefore not to be taken as definite in this matter.

### **Eskil Kylin. Studien über das Verhalten des Kapillardruckes, im besonderen bei arteriellen Blutdruckssteigerungen.**

Herr Vorsitzender; meine Damen und Herren!

Schon seit der frühesten Kindheit der Medizin hat das Studium der peripheren Gefässe einen hervorragenden Platz als eine unserer wichtigsten Untersuchungsmethoden eingenommen. Die Palpation des Pulses, seine Spannung, Frequenz und Füllung ist immer ein diagnostisches Hilfsmittel von grösster Bedeutung gewesen. Während des letzten halben Jahrhunderts mit seiner immer höher entwickelten Technik hat man auch mit allen modernen Hilfsmitteln versucht, sämtliche Einzelheiten der Pulswellen sowohl in den Arterien wie auch in den Venen zu erkennen; man hat den Blutdruck in verschiedenen Teilen des Gefässsystems unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen gemessen. Man hat die Schnelligkeit des Pulsschlages unter ungleichen Elastizitätsverhältnissen in den Gefässen festgestellt usw. Bei allen diesen Forschungen sind indessen die Kapillaren, diese feinsten Gefässe in denen der Wechsel der Säfte des Blutes und des Körpers stattfindet, ganz bedeutend vernachlässigt worden. Allerdings sind ihre anatomischen Verhältnisse ziemlich genau durch u. a. SPALTEHOLZ festgestellt worden. Ebenso ist die Physiologie der Kapillaren durch u. a. MALPIGHI, HEUBNER, ROY und BRAUN, BASLER, LOMBARD, KRAUS, WEISS und mehrere studiert worden. Trotzdem stellt die Funktion der Kapillaren eine terra incognita dar. Ich brauche z. B. nur darauf hinzuweisen, wie ungeklärt die Funktion der Kapillaren bei verschiedenen Ödem-Krankheiten ist.

In den letzten Jahren sind indessen Versuche gemacht worden, auch über dieses Feld der Forschung mehr Licht zu

werfen. Vor allem ist es die Tübinger Schule unter der Leitung von Prof. O. MÜLLER, selbst ein Schüler des eifrigen Forschers auf dem Gebiete der Gefässe, Prof. v. ROMBERG die sich mit diesen besonders interessanten Forschungen befasst. So hat WEISS darauf hingewiesen, wie sich das Aussehen der Kapillaren bei verschiedenen Krankheiten verändert. Er hat sich dabei der von dem Amerikaner LOMBARD gemachten Entdeckung bedient, dass man durch einen auf die Haut gebrachten Tropfen Öl mit Leichtigkeit die Kapillaren bei herauffallendem Licht unter dem Mikroskop sehen kann. WEISS behauptet, typische Veränderungen in den Kapillaren bei Diabetes, Arteriosklerose, Glomerulonephritis und Stauung gefunden zu haben.

Wie bekannt, hat man vermittels der arteriellen Blutdruckmessungen eine besonders wertvolle Untersuchungsmethode erhalten. So lag es ganz nahe, auch den Druck in den Kapillaren zu messen. Als Erster machte der Deutsche v. KRIES Versuche in dieser Richtung und zwar bereits 1875. Er konnte indessen keine Methode finden, vermittels der er sich überzeugen konnte, dass die Kapillaren bei einem gewissen Druck komprimiert waren, und war daher auch nicht in der Lage, den Druck in den Kapillaren genau zu messen. Er begnügte sich daher, den Druck zu messen, der zur Erzielung eines Abbleichens der Haut erforderlich war, welchen Druck er mit »Kapillardruck« bezeichnete. Nach ihm haben mehrere andere, wie v. BASCH, v. RECKLINGHAUSEN, ROTERMUND, KRAUSS, BASLER u. a. den Druck gemessen, der notwendig war, um eine gewisse bleichere Färbung der Haut hervorzurufen.

BASLER und KRAUSS suchten auch den Blutdruck in den Kapillaren zu bestimmen, indem sie den Druck massen, unter welchem das Blut aus einer kleinen Hautwunde herausrannt. Durch eine Wunde in der Haut vermeinten sie eine Kapillarblutung zu bewirken, geben aber selbst die Möglichkeit zu, zuweilen statt dessen die Blutung aus einer kleinen Arterie bewirkt zu haben. Als klinische Untersuchungsmethode war diese Methode natürlich unmöglich anzuwenden.

KRAUSS versuchte schliesslich, ausgehend von LOMBARD's obenerwähnter Entdeckung, den Kapillardruck unter der Kontrolle des Auges zu messen. Das Prinzip hierbei war, während der Beobachtung der Kapillaren der Haut unter Vergrösserung auf die Kapillaren einen Druck auszuüben, bis sie kompri-

niert waren. KRAUSS konstruierte dafür einen Apparat, den er »Lupenapparat« nannte. Mit diesem mass er den Druck in kaum zwanzig Fällen, aber als er fand, dass die mit diesem Apparat erhaltenen Werte nur etwa 50 mm H<sub>2</sub>O höher als der Wert für das erste Abbleichen der Haut lagen, bestimmte er dieses Abbleichen später nach einer anderen Methode und gab somit den einzigen genauen Weg an. Indessen lag wohl die Sache so, dass sein Lupenapparat, den ich wegen Zeitmangels hier nicht näher beschreiben kann, zu schwer handzuhaben war, was man leicht versteht, wenn man seine Beschreibung dieses Apparates liest.

Während einiger Monate Studienaufenthalts bei Prof. v. ROMBERG in München im Frühjahr 1918 begann ich die Physiologie der Kapillaren zu studieren. Darauf ging ich bald zu Versuchen über, den Druck in diesen Gefässen zu messen. Dazu konstruierte ich einen neuen Apparat für die Messung des Kapillardrucks. Nach einigen verschiedenen Versuchen gelang mir schliesslich die Konstruktion dieses Apparates, den ich Ihnen vorzuführen gedachte. Er ist leicht zu handhaben und einfach, kann für jedes Mikroskop angewandt werden.

Das Prinzip für diesem Apparat ist das gleiche wie für den KRAUSS'schen Lupenapparat, nämlich durch Vergrösserung die Kapillaren zu sehen und dann einen Druck auf sie auszuüben, bis sie komprimiert werden. Dieser Druck wird direkt auf einem Wassermanometer abgelesen.

Dieser Apparat besteht aus einer kleinen 7 mm hohen Kammer, deren Wände und Decke aus Glas sind, der Boden besteht aus einer Metallscheibe, in der sich ein kreisrundes Loch mit 10 mm Durchmesser befindet. Über dieses Loch ist lose ein durchsichtiges Membran gespannt. In die Wand der Glaskammer ist eine Olive eingefalzt, woran ein Gummischlauch befestigt wird. Durch diesen steht die Kammer in Verbindung mit einem Wassermanometer und einer Luftpumpe.

Unter der Glaskammer ist ein Halter für den Finger angebracht — auf der Dorsalseite des Fingers nahe am Nagelfalz geschieht die Kapillardrucksbestimmung. Dieser Halter für den Finger ist durch eine Schraubanordnung hebund senkbar.

Die Kammer und der Halter für den Finger ruhen auf einem Stativ, das sich leicht auf jedem Objektische anbringen lässt.



Für die Bestimmung des Kapillardrucks sind zwei Personen erforderlich. Der Eine beobachtet durch das Mikroskop die Kapillaren bei dem, der untersucht werden soll. Für die Untersuchung ist der Finger dieser Person in den Halter gebracht und die Haut des Fingers auf der Dorsalseite nahe dem Nagelfalz so angelegt worden, dass sie glatt und gleichmässig das erwähnte Membran berührt. Auf die Haut des Fingers ist auch vorher ein Tropfen Öl, z. B. Zedernöl, gebracht worden. Die Untersuchung geht bei herauffallendem Licht von einer genügend starken Lichtquelle vor sich. Die Lichtstrahlen gehen dann erst durch die Glaskammer und das durchsichtige Membran auf die Fingerhaut. Sie werden dann nach dem Mikroskop zurückgeworfen.

Wie erwähnt, beobachtet der Eine die Kapillaren durch das Mikroskop. Der Andere pumpt Luft in die Glaskammer. Dabei übt das dünne Membran, das eine gewisse Beweglichkeit besitzt, einen Druck gegen die Kapillaren in der Haut aus. Bei einer gewissen Druckstärke verschwinden die Kapillaren aus dem Gesichtsfelde, da sie durch den Druck blutleer gemacht worden sind. Dieser Augenblick wird von dem die Kapillaren im Mikroskop Beobachtenden angegeben, und der Andere liest den Druck auf dem Wassermanometer ab. Diesen Druck, der der wirklichen Kompression der Kapillaren entspricht, bezeichne ich mit Kapillardruck.

Gewöhnlich bestimme ich diesen Druck vier- bis fünfmal nacheinander bei demselben Menschen. Die Schwankung zwischen dem höchsten und geringsten Wert beträgt gewöhnlich maximal 15–30 mm H<sub>2</sub>O. Oftmals sind die Werte völlig gleich.

Ich habe auf diese Weise den Kapillardruck bei etwa hundert gesunden Menschen gemessen. *Die Werte haben zwischen 110 und 190 mm Wasser geschwankt, die ich deswegen als normale Werte für den Druck, der zur Komprimierung der Kapillaren erforderlich ist, angeben möchte.* Es ist jedoch möglich, dass physiologische Werte etwas höher oder tiefer als diese befunden werden können. *Ich möchte deshalb die physiologischen Grenzwerte auf zwischen 100 und 200 H<sub>2</sub>O verlegen.* Diese von mir festgestellten Werte stimmen auch mit denen überein, die KRAUSS mit seinem Lupenapparat in den 17 von ihm gemessenen Fällen gefunden hat.

Nachdem ich die physiologischen Grenzen für den Kapillar-



druck gefunden hatte lag es nahe diesen im besonderen bei arteriellen Blutdrucksteigerungen zu bestimmen. Ich habe deshalb den Druck in einer ziemlich grossen Anzahl Fälle akuter oder akutisierter Glomerulonephriten und benigner Nefrosklerosen gemessen.

Das Material der benignen Nephrosklerosen ist etwa 20 Fälle. Was die Diagnose betrifft, so bin ich der von VOLHARD in seiner Arbeit angegebenen Symptomatologie gefolgt. Sämtliche Fälle haben eine merkbliche arterielle Blutdrucksteigerung gehabt, die nur in ein paar Fällen unter 200 mm Hg gewesen ist. Der Reststickstoff im Blut ist nie erhöht gewesen. Retinitis albuminurica hat sich nie gezeigt. Die Funktion der Nieren ist normal oder nur unbedeutend herabgesetzt gewesen. Rote Blutkörper sind im Urin nicht vorgekommen. Die Eiweissmenge ist immer sehr niedrig gewesen.

*In allen diesen Fällen von benigner Sklerose ist der Kapillardruck normal gewesen und hat nie 190 mm H<sub>2</sub>O überstiegen.*

Das Material von Glomerulonephriten beträgt bis zu etwa 100 akuten oder akutisierten Fällen. Hier ist die moderne Symptomatologie befolgt worden, auf die ich hier nicht näher einzugehen brauche.

*Jeder dieser Fälle von Glomerulonephritis hat einen erhöhten Kapillardruck während des akuten oder akutisierten Stadiums der Krankheit aufgewiesen.* Die Kapillardruckssteigerung ist erheblich gewesen und hat oftmals Werte von über 500 mm Wasser gezeigt. Der höchste Wert war 750 mm H<sub>2</sub>O, entsprechend 55 mm Hg. Bei der Heilung der Krankheit sinkt der Kapillardruck wie auch der arterielle Blutdruck. Sie gehen zusammen. Indessen bleibt der Kapillardruck länger höher stehen als der Blutdruck. Erst wenn der letztere eine Zeitlang normal gestanden hat, sinkt auch der Kapillardruck auf normale Werte. In vielen Fällen ist indessen der Kapillardruck, wenigstens während des Krankenhausaufenthalts, nicht auf das Normale heruntergegangen. In diesen Fällen konnte auch gewöhnlich ein Mangel in der Funktion festgestellt werden.

Bekanntlich ist es durchaus nicht ungewöhnlich, dass akute Glomerulonephritis bei der Untersuchung keinen erhöhten arteriellen Blutdruck aufweisen. Ich habe unter meinem Material ungefähr zehn akute Glomerulonephritiden, bei denen die ar-

terielle Blutdruckssteigerung fehlte. *Indessen haben alle diese eine deutliche Steigerung des Kapillardrucks aufgewiesen.* Diese zeigt, dass selbst in diesen Fällen, die sonst eher mit dem klinischen Bild von Herdnefritis übereinstimmen würden, *der blutdruckssteigernde Faktor sich geltend machte, obgleich er sich in den grossen normalen Grenzen des arteriellen Blutdrucks verborgen hielt.*

Ich betonte soeben, dass der Kapillardruck bei benigner Sklerose normal war. Bei allen mir vorgekommenen Fällen von maligner Sklerose ist der Kapillardruck indessen erhöht gewesen wie es auch bei den Glomerulonephriten der Fall war.

Es scheint mir also, als wenn es zwei verschiedene Typen von Hypertonie gäbe, teils *einen, der mit Steigerung des Kapillardrucks verläuft, teils einen, der ohne solche Kapillardruckssteigerung verläuft.*

Dieselben zwei verschiedenen Typen haben ich auch durch Experimente feststellen können. Durch Adrenalineinspritzung steigt gleichzeitig sowohl der arterielle Blutdruck wie auch der Kapillardruck. Durch Kältereiz auf dem Arm steigt der arterielle Blutdruck im Arm, nicht aber der Kapillardruck.

Nachdem ich so festgestellt hatte, dass die Kapillardruckssteigerung konstant dem akuten Glomerulonephritis folgt, erscheint es mir von Interesse, nachzuforschen, wann während der Entwicklung der Krankheit die Steigerung zuerst einsetzte. Meine Absicht hierzu war, in den nächsten Tagen vor dem Entstehen eines Glomerulonephrits täglich den Kapillardruck zu messen und zu sehen, wann dieser zu steigen begann.

Als Untersuchungsmaterial hierzu hielt ich Scharlach-Patienten für geeignet, bei denen ja oft um die dritte Woche ein Glomerulonephritis einzutreten pflegt. Ich begann deshalb bei Patienten etwa der zweiten Woche täglich den Kapillardruck zu messen und gleichzeitig jeden Morgen und Abend den Urin auf Eiweiss zu untersuchen. Auf diese Weise habe ich 20 Scharlach-Patienten beobachtet. Es zeigte sich hierbei, dass bei einem Teil dieser Patienten nie eine Steigerung des Kapillardrucks gemessen werden konnte. Bei anderen wieder fand sich eine bedeutende Erhöhung dieses Drucks. Diese Steigerung hat sich während einiger Tage täglich verstärkt, um dann wieder nachzulassen und zu verschwinden; und dieses ohne dass Eiweiss im Urin festgestellt werden konnte. Bei drei Patienten ist indessen ein typischer Glomerulonephritis mit

Eiweiss, Zylindern und roten Blutkörpern im Urin aufgetreten und zwar erst dann, nachdem der Kapillardruck während einiger Tage immer mehr gestiegen war. Als der Kapillardruck Werte von ungefähr 300 mm H<sub>2</sub>O aufwies, setzte der Glomerulonephritis ein. Vom Beginn der Kapillardruckssteigerung bis zum Auftreten von Eiweiss vergingen mehrere Tage, in einem Falle eine ganze Woche.

Die Untersuchungen, von denen ich Ihnen hier berichte, liegen ja auf einem völlig neuen Untersuchungsgebiet. Wenn es daher gilt, aus diesen Untersuchungen Schlüssätze zu ziehen, ist man vor eine besonders schwere Aufgabe gestellt; und der Umstand, dass die mir zugemessene Zeit bald verstrichen ist, verringert die Schwierigkeiten nicht. Zu jeder Schlussfolgerung müssen kräftige Vorbehalte gefügt werden, aber hier findet sich keine Zeit für solche. Es sind daher keine Schlussfolgerungen, die ich ziehe, sondern ich will nur auf gewisse Richtlinien hinweisen, in denen die Gedankenbahnen gerne laufen, wenn man diese Untersuchungen überblickt.

Zunächst scheint die VOLHARDsche Theorie, dass die Blutdruckssteigerung von einem isohämischen Krampf in den Gefässen verursacht wird, als Folge angegriffener Nieren beim Glomerulonephritis, schwer verständlich zu sein, da drucksteigernde Faktoren sich vor dem Symptom von Nierenkrankheit, — Eiweiss und Blut im Urin — gezeigt haben. Während der letzten Jahre haben sich ja Stimmen geltend gemacht, die den Glomerulonephritis als eine diffuse Krankheit des Gefässystems ansehen. Im besonderen hat SCHLAYER diese Ansicht eifrig verfochten. Er bemerkt, dass gewisse Verhältnisse auf keine andere Art erklärt werden können, als dass der diffuse Glomerulonephritis eine Krankheit sei, die ebenso sehr im Gebiete der Hautgefässe liegt wie in den Nieren. Wäre es indessen so, dass der sog. Glomerulonephritis eine primäre-diffuse Gefäss- — eventuell Kapillar- — Krankheit sei, so erscheint es natürlich, dass die Kapillardruckssteigerungen als ein früheres Symptom auftreten als das Eiweiss im Urin. Es ist möglich, dass meine Untersuchungen die SCHLAYER'sche Ansicht stützen werden.

### *Diskussion.*

PETRÉN. Mit der grössten Interesse habe ich Dr KYLINS Vortrag gehört.

Das Problem ist bisher dieses gewesen: ist die Ursache des Hochdruckes in anatomische oder nur in funktionelle Veränderungen in den Gefässen der Nieren zu suchen?

Was die *akute* Nephritis anbelangt meine ich, dass wir schon mit aller Wahrscheinlichkeit sagen können, dass die Ursache in funktionelle Veränderungen in den Gefässen liegt. Dies wird beweisen bei den Erscheinen des Hochdruckes im Frühstadium, bereits 1—2 Tagen nach dem Erscheinen der akuten Nephritis.

Der KYLINS Beobachtungen sprechen in seiner sehr deutlichen Weise in dieselbe Richtung. Doch bin ich nicht in allen Stücken einverstanden mit ihm.

Der KYLIN hat festgestellt, dass der erhöhte Blutdruck in Scarlatina, erscheint einige wenigen Tage früher als die Albuminuri und schliesst daraus, dass der Druck nicht abhängig ist von Nierenveränderungen. Ich bin in keiner Weise einverstanden mit ihm. Warum kann nicht ein erhöhter Kapillardruck ein mehr empfindliches Symptom von Veränderungen in den Nierenfunktionen sein als die Albuminurie?

Was die Frage von der Abhängigkeit des arteriellen Hochdruckes vom kapillaren Hochdrucke anbelangt, mag es sein dass die arterielle Druckerhöhung bei Glomerulonephritis von dem erhöhten Kapillardruck abhängt. Aber in Nephrosklerosis ist das augenscheinlich nicht der Fall.

KYLIN. Ich möchte nur sagen dass Professor Petré n mich missverstanden hat; ich habe keine defective Konklusionen gemacht, nur meine Beobachtungen gedeutet.

Der kapillare Hochdruck in malignen Nephrosklerosen kann nicht als in akuter Glomerulonephritis den arteriellen Hochdruck erklären. Wenn aber die maligne Sklerose eine kombinierte Form von benigner Sklerose und Glomerulonephritis ist, wird es verständlich, dass der arterielle Hochdruck hier höher als der kapillare Hochdruck sein muss; hier sind nämlich beide Formen von Hochdruck (der eine mit, der andre ohne kapillare Hochdruck) kombiniert.

### Karl Petré n. Studies on acute nephritis.

To begin with, I will remark that as none of my patients have taken part in the war, there is here not the question



of that form of nephritis that we now know as trench nephritis, but only of the old forms long known from experience in peace.

The origin of these studies was that my attention had been aroused by the fact that in recent years the number of cases of acute nephritis treated in my clinic have been great — considerably greater than in general. The number of cases of acute nephritis in the different years that I have been at work at the clinic in Lund is as follows:

1911 . . . . .	15
1912 . . . . .	3
1913 . . . . .	8
1914 . . . . .	7
1915 . . . . .	3
1916 . . . . .	7
1917 . . . . .	15
1918 . . . . .	17
1919 $\frac{1}{4}$ — $\frac{31}{5}$ . . . . .	4

I must admit that the great number of cases of acute nephritis in the year 1911 had escaped my memory. I must add that the conditions for receiving the patients in my ward have, during these years, not altered; and even if, in general, our means of receiving the patients which were seeking treatment have been different at different times, we have always made room in the ward for patients suffering from acute nephritis. In consequence we must conclude that the number of cases of acute nephritis in the population from which the patients of this clinic are recruited have been very different in the different years which are here taken into consideration. Further, I may add that, as far as we know, in none of these cases was the nephritis caused by scarlet fever.

When we take the different facts here mentioned into consideration, we must raise the question whether the number of cases of acute nephritis occurring in a certain part of this country is influenced by what was formerly called the genius epidemicus. It seems to me that my experience gives good grounds for such a possibility quite apart from the influence of living in the trenches, but of course I do not mean that this experience suffices to give a clear answer on the question.



Since I began to revise the experience from my clinic of acute nephritis I have made a closer study of the cases of the later years, and have chosen for this purpose to treat the cases of acute nephritis observed in my clinic during the years 1917—May 31st 1919.

#### Analysis of the symptoms.

In recent years many authors in different countries have accepted the suggestion which has been formulated, especially by German authors (VOLHARD and FAHR) that one can divide the cases of acute nephritis — I leave out of consideration the whole question of chronic nephritis — into different forms of disease: on the one hand acute glomerulonephritis (consisting in inflammatory changes of glomeruli) and on the other hand »nephrosis» (consisting in purely degenerative changes of the tubuli). According to these modern views the clinical characters which are most important for the diagnosis between these two different diseases would be the following: for acute glomerulonephritis the occurrence of red blood corpuscles in the urine, a rise in blood pressure, but no oedema; for the acute nephrosis, on the other hand, the occurrence of oedema but not of red blood corpuscles in the urine and no hypertonia.

I limit my reference to these ideas, now so often accepted, to these few words, and will here only give the results of the examination of my cases on those points where these results can show some interest for forming a judgement on the above mentioned ideas.

All the cases of acute nephritis observed during the period 1917 to May 31st, 1919, are here taken in consideration; their number was 36. Among them were only 6 that did not show oedema and only 7 where red blood corpuscles were not found in the urine. As no case occurred in both these groups we come to the result that 23 of the 36 cases have shown both oedema and red blood corpuscles in the urine. In consequence, the greatest part of my cases did not correspond to the division of acute nephritis in the two different forms mentioned above as the prevailing classification.

The general opinion in recent times is that the infections of the tonsils play a special rôle in causing glomerular nephritis. Among my cases an infection of the tonsils occurred in

17 cases, at some time before the beginning of the symptoms of nephritis.

Among 16 cases<sup>1</sup> with infection of the tonsils in the history we have found hypertonia in 10 (62.5 per cent), and among 19 cases without such infection in their history hypertonia was found in 9 (only 47 per cent). In consequence, that result did to a certain degree correspond to the idea of the tonsils causing the acute glomerulo-nephritis. But when we go on to examine the occurrence of the other symptoms mentioned above, oedema and red blood corpuscles in the urine, we come to the following result.

Among 17 cases with infection of the tonsils in their history oedema are mentioned in 16 (94 per cent), but of 19 cases without such infection in their history oedema was mentioned only in 14 cases (74 per cent).

Moreover, of the 17 cases with the above mentioned infection in their history red blood corpuscles were found in the urine in 13 (76 per cent), but among the other 19 cases red blood corpuscles were found in 16 (84 per cent).

If we compare the occurrence of hypertonia and the other symptoms here mentioned we come to the following result: Of 19 cases with hypertonia 13 have shown red blood corpuscles in the urine (68 per cent), but of 16 cases without rise of blood pressure we have found red blood corpuscles in 15 (94 per cent); and further among the cases of hypertonia oedema was mentioned in 17 (88 per cent) but of the cases without hypertonia oedema was mentioned only in 12 (75 per cent).

The conception of the above-cited German authors was that one form of acute disease of the kidney (glomerulo-nephritis) is characterized by hypertonia, with red blood corpuscles in the urine but with no oedema, and the other form (the acute nephrosis) by oedema but without rise of blood pressure and without red blood corpuscles in the urine. It is evident that *the results of the examination of my cases given above very distinctly speak against the conception of the two different forms of acute nephritis above mentioned.*

VOLHARD and FAHR admit that beside the pure cases of acute glomerulo-nephritis and acute nephrosis there exist a certain

<sup>1</sup> One patient with infection of the tonsils died 2 days after entering the ward and the blood pressure was never determined.

number of cases that are to be considered as mixed forms. Though having found that the great majority of cases show both oedema and red blood corpuscles in the urine, this fact could still be explained if we assumed that the majority of the cases of acute nephritis (in the old sense of the word) constitute such mixed forms. But, on the other hand, the results of the comparison of the occurrence of the three symptoms here examined (oedema, hypertonia, red blood corpuscles in the urine) cannot be put in harmony with the conception of the German authors just given.

Certainly the researches of these authors on the pathology of the nephritis and on the different types that can be found on microscopical examination are of very great scientific interest and most valuable. I have nothing to remark against this essential part of their work. But I have always been of the opinion that the time has not yet come to attempt to distinguish definitively between the different forms of acute nephritis (in the old sense of the word); that such a division of the cases can now be grounded on our definite clinical knowledge, but only on the anticipation that certain observations as regards the pathological examination would find their correspondence also in the clinical observations. This anticipation has not yet been confirmed, and I think that my results here published speak against a confirmation of the above-mentioned anticipation from the pathological researches.

From a clinical point of view (in a wide sense of the word) we have only in the experimental observations a clear ground to distinguish different forms of acute nephritis — as we know through the researches of SCHLAYER pursued during many years, and also through the works of CHRISTIAN.

### Analysis of the prognosis.

The examination of my cases as regards prognosis has given the result that 47 per cent of the cases of acute nephritis treated in the clinic during the years 1911 to 1914 have attained to be free from albumin; during the years 1915 to 1917 it occurred in 70 per cent of the cases, but for the time 1918 to May 31st, 1919, we have seen the urine free from albumin in 20 cases (95 per cent) among 21 (the exception was one patient who died some days after entering the ward).

If we take into consideration only the 36 cases observed in the years 1917 to 1919, we find that of 17 cases with tonsillitis in their history 13 have attained freedom from albumin (76 per cent) and 9 (53 per cent) freedom from sediment (that is to say, red blood corpuscles and casts). For the 19 cases without infection of the tonsils in their history the corresponding figures are 16 (84 per cent) no albumin and 11 (58 per cent) no sediment. The difference is so small that it evidently can be only accidental.

From another point of view I have made a comparison as regards the prognosis between those cases in which the infection of the tonsils had passed away more than three weeks before the symptoms of the nephritis appeared, and those where this time was less than three weeks. This examination has given the result that between the 7 cases where this period was not longer than three weeks the urine had become free from albumin in 6 (86 per cent), and free from sediment in 4 (59 per cent); further, that symptoms of uræmic origin (especially headache) had occurred in 6 (86 per cent) and hypertonia also in 6 (86 per cent). For the 10 cases where this period was longer than three weeks the corresponding figures are 7 (70 per cent) free from albumin, 5 (50 per cent) free from sediment, symptoms of uræmic origin in 6 (60 per cent), and hypertonia in 4 (40 per cent) cases.

It seems to me to be to a certain degree probable that this difference is not accidental. The fact that symptoms of uræmic origin and hypertonia have occurred more often in the cases in which only a shorter period had elapsed between the tonsillitis and the beginning of the symptoms of nephritis could be explained on the ground that the occurrence of these symptoms led to the patients having come to the hospital earlier. When we see that a greater majority of these cases have attained freedom from albumin and from a sediment than among the others, we must ask if the circumstance that the patients have come at an earlier stage of the disease into the treatment of the clinic has not had as an effect that the prognosis has been better. The above-mentioned figures permit us to raise this question, but at same time I do not venture to give a definite answer.

The examination of my cases has shown, that the prognosis was better when the amount of albumin was small (below 1



per 1000) than when the amount was greater. I do not find it necessary to give the figures for this fact, which certainly is not unexpected.

If we make a comparison regarding the prognosis between the cases with hypertonia and those without a rise of the blood pressure, we find for the 19 cases of hypertonia 16 (84 per cent) free from albumin and 9 (47 per cent) free from sediment. For the 16 cases without hypertonia these figures are 14 free from albumin (87,5 per cent) and 11 free from sediment (65 per cent). It seems probable that this difference is not accidental, but that the prognosis is not so good if the nephritis has been complicated with hypertonia. This result was not unexpected *a priori*.

From an other point of view, I have, however, found that the hypertonia itself has given a good prognosis. This symptom has often been well developed (in 4 cases 155 to 160 mm., and in 6 cases more than 160). One of the patients died, 2 cases were not examined later (the blood pressure in these cases was 135 and 145), in 1 case the blood pressure had gone down from 155 to 135. In all the other 15 cases it was ascertained that the blood pressure had gone down later to a normal value (to 130 or to a yet smaller value). In consequence, it is remarkable that the hypertonia — although it passed away — nevertheless seems to have a certain effect on the prognosis in an unfavourable direction.

#### Short remarks on treatment.

On the treatment I have only little to say. Everyone recognizes that, in addition to keeping the patient in bed, the diet is the most important matter in the treatment of acute nephritis and that it must not be too rich in proteins and salt. My demands as regards diet from both these points of view have been stringent. My custom is to give for the first days (ordinarily 4 of 5 days) only a combination of cream, milk and water, or only cream and water, and only after the elapse of this time to give also foodstuffs consisting largely of fat and carbohydrate such as bread, butter, porridge, and other oat foods, later also green vegetables, and at last also eggs in moderate amount. From a psychical point of view I have found it opportune, if the symptoms do not pass away in a



short time, to go back again and begin the same cycle: first only cream and milk, later cereals and butter etc.

During the whole treatment I try to diminish the amount of salt very greatly (the bread baked without salt, the butter without salt, the porridge and potatoes boiled without salt etc). I have followed these rules, even when the patient has not suffered especially from oedema, and even if oedema had never occurred. In the analyses of urine we have indeed sometimes found so small amount of NaCl as 1,1 gram.

I believe that during the years when the cases mentioned in this paper were treated (1911 to 1919) I have gradually come to a more rigorous position relative to my demands for reduction of the amount of proteins and salt in the diet. I have found that the issue of acute nephritis latterly has been better, and I have asked myself if the more rigorous reduction of the diet can have been the cause of the better results issue in the later cases. I can only raise this question but do not here venture to give an answer.

The modern conception of the different forms of nephritis says also that the kidneys in the case of acute nephrosis have only lost their faculty to eliminate the salt but not the urea.

In consequence, authors have proposed in cases of acute nephrosis not to reduce the amount of proteins. As is evident from what I have here said, I cannot follow such a rule — because I am of opinion that one cannot by means of clinical researches make the diagnosis that only the tubuli are affected, and, in consequence, prudence commands us to *diminish to the greatest possible degree the demands which we put on the functions of the diseased organs*, here as always in the treatment of diseases of the internal organs.

### *Discussion.*

HOLMGREN. I wonder if one is justified in concluding, as Prof. PETRÉN does from the small figures in his tables that the number of cases of acute nephritis have increased of late years? It is a common occurrence in hospitals that the number of cases of one disease or another vary greatly from one year to another; the cause of the increase may be this, that one pays more attention to the disease in question. The general public is quick to notice this, and in greater numbers than formerly it seeks admittance to the hospital. The doctors also

soon notice the increased interest for the special disease in question and send in similar cases. This may perhaps be an explanation of Prof. PETRÉN's observations in this respect.

We have late in Scandinavia taken a greater interest in nephritis, just because this subject was to be discussed here.

Another thing which Prof. PETRÉN mentioned caught my attention, viz., that in the cases of acute nephritis in his wards, where a sodium-chloride test had been performed, it showed a satisfactory result. I suppose, that this test has not taken place during the acute stage of nephritis, as we see by the tables that there was oedema in a great many of the cases, and we know that at this stage the sodium-chloride test is always unsatisfactory.

PETRÉN. Prof. HOLMGREN's interpretation of my remarks would perhaps have been quite natural if the great number of cases of acute nephritis in my wards had been continual. This is as I mentioned before, however, not the case. The first 6 months of this year I have only seen 4 cases of acute nephritis at my wards while in 1918 we had 17 cases during the whole 12 months. Thus it seems justifiable to suppose a periodical increase of acute nephritis.

I wish moreover to emphasize, that the circumstances in my wards at Lund are rather different to those at the wards in Stockholm, where there are many hospitals for the patients to choose between. But in Lund we only admit patients from a certain district, and cases of acute nephritis have always been admitted, even if at times it has been impossible to make room for other cases.

Prof. HOLMGREN's remarks, as to the importance of at what stage of the disease the renal functions have been tested, are of course quite right. Inadvertently, I did not point out, that these tests were performed only a short time before the patients' discharge, and when the usual clinical examinations showed no symptoms.

## **Knud Faber and Norgaard. The relations between glycosuria and glycæmia.**

### **I.**

It has long been a well known fact, that, glucose belongs to the threshold substances of the blood, that is to say, that

abnormal discharge of sugar occurs, where the amount of blood-sugar exceeds the normal. Whereas it was formerly believed (CLAUDE BERNARD and FRERICHs), that the blood sugar value might reach 0,25—0,3 before "the filter of the kidney overflowed" and glycosuria occurred, it has later on been proved (NAUNYN especially) that the normal blood-sugar per cent barely is 0,1 % and that glycosuria might be observed already at a blood-sugar contents of 0,14 %, though in the most cases not before at 0,2 % or more. It was then generally supposed that the quantity of blood-sugar under normal circumstances was fairly constant; one spoke of the blood-sugar mirror, and when this was abnormally high, glycosuria occurred.

In IVAR BANG's well-known researches on blood-sugar, he proved, that the physiological blood-sugar value was not constant, but that it is subject to constant changes, amongst others it always rises after meals rich in carbonic hydrates. BANG showed this especially in experimenting with animals, his pupils also proved it in human beings.

A bigger work on the relations of blood-sugar in men has been done by AAGE TH. JACOBSEN at the medical clinic of Rigshospitalet (Copenhagen). He tried amongst other things to find, where the threshold for the discharge of sugar is in normal persons and in diabetics. He came to the conclusion, that in normal persons there can be no question of a single blood-sugar value, at which the sugar is discharged into the urine. He is more right in supposing that there may be a question of a limit-zone, where some get glycosuria, others not. In normals this zone is found to be from 0,155—0,165 %; beyond 0,165 % all get glycosuria, below 0,155 % none get it. In diabetics he found similar values; although glycosuria occurred in some cases already at 0,125 %.

Furthermore JACOBSEN's proof, that in certain persons an alimentary glycosuria without hyperglycæmia may be found and that in some cases of chronic glycosuria hyperglycæmia never occurs, is of special importance. By this the existence of a renal diabetes was at last established.

We have continued the experiments begun by JACOBSEN and tried to get further information as to locating the threshold of the glycosuria.

We have begun with our own diabetics. For some years we have in the treating of these patients utilised the American

method, that of *Allen*, by making the glycosuria cease as soon as possible by ordering several or a few hunger-days. The hyperglycæmia decreases at the same time as the glycosuria ceases. By this treatment it is made easy to determine fairly accurately the blood-sugar value of a patient at the time when glycosuria ceases. The accuracy is greatly dependent on how frequently the patient is able to urinate.

We have in all determined the threshold in 52 patients with glycosuria and in these the threshold has been determined 87 times in all. As JACOBSEN we find the location of the threshold to be different in the different patients. In 38 genuine diabetics we have found it to be between 0,20 and 0,09 %, thus right down to a figure, which we are accustomed to reckon as a normal blood-sugar value.

In 11 patients the threshold was found to be at 0,09—0,13 %.

In 28 it was at 0,14—0,18 % and in 4 beyond 0,18 %. The most usual was at 0,14 %, being exemplified here in 9 patients.

In 14 the glycosuria was characterised as transitory alimentary glycosuria. In the 12 the threshold was found to be below 0,14, (at 0,9—0,13 %). In 2 cases a higher threshold-value was found: at 0,16 %.

The first question is now:

1) Is the threshold which thus has been determined a variable figure or a constant factor for the disease?

We have been fortunate enough to have been able to measure the threshold several times in the same person and under the same circumstances, as it was determined at the time, when the patient under starvation-treatment passed from glycosuria to be sugar-free. In all we have been able to determine it 87 times; in 19 patients the threshold is determined twice, in 8 it is determined 3 times. The longest interval between the determinations has been 6 months. In all the patients, which hitherto have been examined in this manner, the threshold has every time been at the same place in the same patient, so that it under these circumstances seems to be a constant factor in each single patient.

2) Furthermore we must ask, whether the threshold in diabetics is different than in normal persons? Our serie of cases is at this point not so big as we might have wished for, but it is seen by using JACOBSEN's figures and by our own con-



tinued examinations, that similar figures are found in normal persons as in our diabetics. In reality patients with alimentary glycosuria as well as the normal cases must be reckoned to a common group of non-diabetics and in these the place of the threshold is seen to vary in the same way as in diabetics.

3) Then comes the question, whether the place of the threshold in each case of diabetes is dependent on the patient's age, sex or the length of the disease. It is seen, that there is no connection between the place of the threshold and the age or sex of the patient. Neither is there any connection between the length of the diabetes and the location of the threshold, such as sometimes has been supposed.

On the other hand it is easy to comprehend that the place of the threshold has a great influence on the character of the diabetic case, and on the way in which it reacts on treatment. The lower the threshold, the more the glycaemia must be reduced before the glycosuria ceases, and the easier glycosuria will occur after food containing carbonic hydrates. We have seen, that in some diabetics the threshold came very near to the normal blood-sugar values, so that this very easily may be surpassed.

In accordance with this we in the alimentary glycosurias often find the threshold to be low, and in reality this is sufficient to explain that glycosuria occurs after a meal containing carbonic hydrates, without necessarily supposing any anomaly of metabolism.

---

Finally we come to 2 cases of chronical glycosuria, where we have not succeeded in finding the threshold, because we never managed to remove the glycosuria in spite of 4—5 days fasting, and in spite of the blood-sugar values being reduced below 0,07 %. In these 2 cases there was a question of genuine chronical and renal diabetes. The patients had glycosuria all their life; it gave no symptoms, neither of thirst, polyuria or of tiredness. We have been able to examine these patients for a long time. The one has in the course of 3 years been examined often, and the other has been treated at Frederiks Hospital 16 years ago and later at Rigshospitalet in 1918. The cases are typical and classical, quite like those described by JACOBSEN and JARLÖV. Also here we have in the low threshold an exhaustive explanation of the chronical glycos-



uria without necessarily combining it with any anomaly of metabolism.

Thus we see, that the values of the blood-sugar threshold in different persons vary considerably. If they are above a certain figure, the threshold is only exceeded when the glycosuria is abnormally increased. This is found in genuine diabetes.

In other patients the threshold is so low; that the increase in blood-sugar, which normally occurs after a meal with plenty of carbonic hydrates, is sufficient to surpass the threshold. Then we get what we call alimentary glycosuria.

Finally, in some patients the threshold is so low (or is entirely missing), that there is always glycosuria even in normal sugar-contents of the blood, or when fasting. From these investigations one gets the impression that the place of the threshold is a personal attribute, which follows the person throughout life and which perhaps is congenital, thus being a true constitutional quality. The fact of the low threshold in renal diabetes being a pronounced family-hereditary abnormality points to this. Both JARLÖV, JACOBSEN and SALOMON have described such families with renal diabetes, and our one case of renal diabetes was also a family-failing, as a brother of the patient in question suffered from the same abnormality.

## II.

According to what has been explained in the above, the sugar-threshold is thus the blood-sugar value beyond which the kidneys discharge sugar in the urine and below which the discharged urine is sugar-free. It is easiest to find the threshold-value when the blood-sugar decreases slowly. This takes place when patients with diabetes are put under starvation-cure, and it has therefore above all been these cases that have been utilised in our threshold-determinations. The blood-sugar may of course also be made to pass the threshold where the blood-sugar is lower than this, by giving food sufficiently rich in carbonic hydrates, but the alimentary rise is generally so violent and the following fall so abrupt, that the patient cannot produce portions of urine corresponding with sufficiently small parts of the blood-sugar curve. In such cases the threshold is not so accurately determined. In all cases of threshold-deter-

mination certain things should be observed. 1) A series of blood-sugar determinations and, 2) a serie of urine-determinations in the corresponding portions of urine should be performed and, 3) the time for these determinations should be chosen, so that the urine during the determination passes from the state of containing sugar into that of being sugar-free or the reverse.

Each of these circumstances demands special attention.

1) The determination of blood-sugar has been performed with BANG's micro-method (the uranylacetat-method, 2 minutes boiling, titration with iodine). The measures of precaution which have been taken so as to guarantee the accuracy of the results will not be mentioned here. The fault must be reckoned below 10 % of the value found.

2) The determination of urine-sugar does not depend on there being several or fewer per cent sugar in the urine, but on the urine containing sugar or not. Particular stress must therefore be laid on the result of the qualitative test. As main-test the reagent of ALMÉN—NYLANDER has been used, which gives a very distinct and very fine reaction, when the test is performed with care and according to the original indications. In the determination of sugar it is important to consider the following circumstances:

a) The contents of albumen in the urine. Even small quantities of albumen act as impediment on ALMÉN's reaction, when there is only trace of sugar. In such a case the urine must be freed from sugar and in a number of cases it has been necessary with small quantities of sugar, to decolour with animal charcoal.

b) Together with glycosuria polyuria is frequently found with diabetes and this disappears during the fast, generally later than the glycosuria. This circumstance conveys that the portion of urine discharged in a certain unit of time is relatively big in blood-sugar values above the threshold-value for glycosuria. It is evident that a sufficiently big dilution of urine may bring about a negative result of the sugar-test in the urine, if the quantity of sugar discharged in the same space of time only is small. If the normal diuresis is reckoned at about 1,500 ccm. in 24 hours, 1 ccm. urine is discharged per minute. Therefore, where it has been necessary, the urine has been steamed down, so that the portion of urine produced in

n. minutes was steamed down to n. ccm. When the portion of urine gives a positive sugar-reaction this is of course unnecessary. If one omits to take regard to the dilution which occurs in polyuria, one gets too high threshold-values.

Quantitatively, partly BANG's hydroxylamin-method, partly and mostly LOHNSTEIN's method of fermentation have been used, which by taking certain precautions give sufficiently good results. The quantitative determination is only of importance in judging of how far or how near the organism is from the threshold. The nearer it is the less the discharged quantity of sugar is.

3) The time for the determination of the threshold. Examinations performed on fasting patients. If the threshold is not known beforehand, one must by determinations of urine-sugar keep an eye on, how far the patient is from becoming sugar-free. When the reactions of urindl-sugar begin to get weak, one should begin to take blood tests for blood sugar determination and continue to do so, until several portions of urine are sugar-free, all the time taking regard to the above mentioned circumstance, where a big diuresis can hide a trace of sugar.

In this way a lot of urine-tests will be obtained, the first of which contain sugar, while the last are sugar-free. The last of those containing sugar originates with blood-sugar values above the threshold, the first of the sugar-free with blood-sugar values below the threshold. Therefore there are certain limits of value between which the threshold lies. It is always nearest the uppermost limit of values, because the urinary ducts cannot be quite emptied.

### **H. C. Hagedorn. On the threshold-value for glucosuria.**

The capacity of the diabetical organism for accumulating and transforming carbonic hydrate has been called its tolerance for this, and the measuring of this tolerance consists in the determination of the dose of carbo-hydrate, which produces glucosuria. If this measuring is done with an easily resorbed, well defined carbonic hydrate, for instance chemically pure glucose, and there at the same time is carried into effect certain outer conditions, it will be seen, that the result on the whole will be dependent on 2 factors, viz.:

1) The rate at which the glucose disappears from the blood (by combustion and by accumulation in the depots). It might be called *the rate of assimilation*.

2) The value per cent which the blood-sugar can reach before sugar begins to pass into the urine, the so-called *threshold-value*, which may be defined as the value for the per centage of blood-sugar at which glucosuria appears. By glucosuria in this connection is meant, the amount of glucose in the urine, which gives a positive Benedict-test.

Formerly we have been inclined to suppose, that differences in the tolerance for the greater part were caused by differences in the rate of assimilation, while the threshold-value was deemed to be constant; an exception to this has been made in the renal diabetes, which was supposed to be due to a specially low threshold-value. While on the other hand the high threshold-values, which sometimes were met with were supposed to be caused by complication with renal sclerosis or other abnormalities of the kidneys. A few have been inclined to think, that there was a relation between the duration of the diabetes and the height of the threshold-value, but this has not been ascertained as a general rule. ENGSTRAND<sup>1</sup> has shown, that in the treatment of diabetes a raised sugar-density of the kidney is attained, so that it must be supposed, that this is the real point of attack for the treatment.

The question as to this point is naturally of great theoretical and practical importance. To get nearer to it, it is necessary to examine the relation of the kidney with regard to it, and the only criterion which at present is applicable is that of threshold-value. The threshold-value can be determined in different ways, but it is necessary in them all to get some knowledge of the course of the blood-sugar curve by taking frequent samples followed by analysis. We may for instance look for the point in a blood-sugar curve where the glucosuria stops. There is good opportunity for this in the methods of treatment, where inanition is used until glucosuria ceases. As a rule it will be found, that the point in question is in a place of the curve, where this runs very flat, so that frequent urine-tests are unnecessary. Another way is to give a suitable amount of pure glucose, to determine the blood-sugar curve and by frequent

<sup>1</sup> Svenska Läkaresällsk. Förhdl. 1915. No. 6.



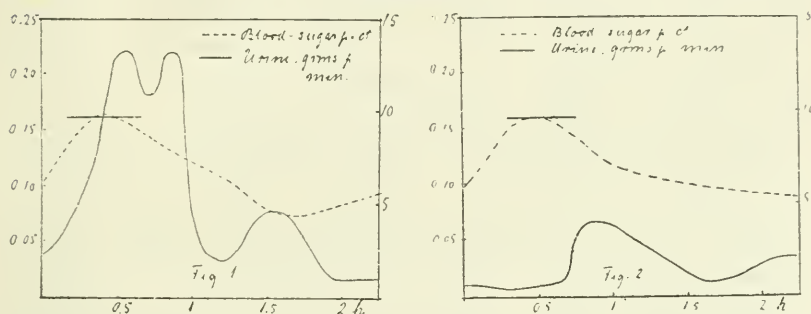
urine-tests to observe at what blood-sugar value glucosuria begins. This is an easy method, but it can of course only be utilised, when sufficiently frequent urine-samples are obtainable. A third way is to follow the curves after different doses of glucose, of which some are too small to give glucosuria, while others, a little bigger, are able to do so. This method is to be recommended, when urine-samples only are obtainable at long intervals. It is the most troublesome method, but it is not as bad as one might imagine, because one learns to judge quickly, what amounts of glucose are necessary for producing glucosuria. It is worth while remarking here, that experiments have shown, that the quantity of water in which the glucose is diluted is of some importance, as with larger quantities of water we get a smaller, but more lasting rise of the blood-sugar. For the experiments mentioned here, chemically pure glucose has been used. It was a white crystalline powder, giving a clear solution with water and the solution had no colour nor any special smell. It was prepared partly according to Soxhlet and later by autoclaving of starch under certain conditions. The technical preparations of glucose, coming into the market would appear to be useless, as they taste abominable and contain varying and considerable quantities of dextrine and often are polluted with sulphurous acid. For the determination of glucose in the blood a very easy and accurate method, has been used based on the reduction of ferri-cyanid by the glucose in alkaline solution, as the remaining ferri-cyanid being determined iodometrically. This method has been invented and tried in my laboratory and has formerly been published in *Ugeskrift for Læger* 1918. HAGEDORN and JENSEN: »On quantitative determination of minimal quantities of glucose». For the test 1/10 cm.<sup>3</sup> blood is taken. The detailed arrangement of the measuring is seen in fig. 1, which graphically renders a casually chosen experiment performed on a normal man, 30 years old. The dotted line marks the blood-sugar in %. On the abscissæ the time is marked, the figures stand for hours. Every 10th minute blood-samples have been taken. The experiment begins with determining blood-sugar in a state of fasting, immediately after this 63 gr. glucose dissolved in 300 cm.<sup>3</sup> water is given. The fulldrawn line gives the quantity of urine, as the figures on the right show gr. urine per minute. The urine is quitted every 10th minute, alternating with the taking of the blood-



sample. At the point marked, there is glucosuria, but the specimens did not contain more than 1% glucose.

We see distinctly from the drawing, that the threshold-value is near 0.16. Furthermore it is seen, that the diuresis first becomes plentiful when the blood-sugar decreases; this peculiarity is constantly found in all experiments both in normal persons and in patients with diabetes. In the maximum of hyperglycæmia the diuresis is also often reduced, compared with the preceding period.

In order to get a view of the circumstances in the composition of the urine, which might influence the threshold, there



is in all the urine-specimens (besides the above mentioned analysis for glucose) also tested, quantitatively for chloride, nitrogen and total amount of solid substance. The experiments seem to show that these circumstances have no influence worth mentioning on the threshold. It is of special interest in this connection to note, that the influence of the diuresis is rather small. In fig. 1 and 2, we see two uniform experiments performed at an interval of 8 days in the same person. The dotted lines are blood-sugar and the full drawn show quantities of urine. It will be noted, that the threshold-values are identical within limits of error, while the diuresis in one experiment is about 5 times as big as in the other. The small diuresis in one test was due to the fact, that the person in question had perspired much during the night and in the early morning before the experiment. At present I have only a few experiment on clinically normal persons, but in these have been found threshold-values from 0.160—0.180. This is in fairly good keeping with HAMMAN and HIRSCHMAN<sup>1</sup>

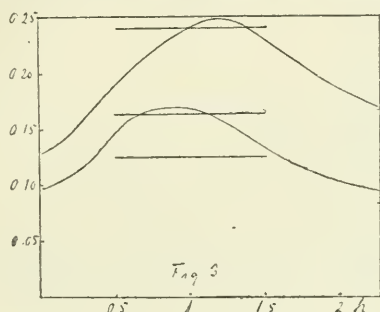
<sup>1</sup> Ann. Soc. f. the Advancem of Clin. Invest. 1916 meeting. Cit. after JOSEPH in Treat. o. Diab. meet. pg. 91. Sec. Edit.

who by experiments on 50 normal persons found the threshold between 0.170—0.180. The difference may be due to the use of different methods. By the way, it is to be supposed, that the great variations in tolerance in normal persons must be due mainly to differences in the rate of assimilation; I have at any rate found the same threshold-value in a person, who got glucosuria after 75 gr. glucose, and in another where it only appeared after doses of more than 120 gr.

If we look at the circumstances in diabetes we must make up our mind to the fact, that when there is a question of acidosis, there are special circumstances present, and I have therefore only examined patients, who have not shown any sign whatever of acidosis. We see, that these patients have a much lower threshold-value than normally, viz. 0.12 (0.11—0.14). It might be supposed, that this was caused by the glucosuria, but the fact, that the same threshold-value was found in a patient, who came to be examined because there once had been found trace of glucose in the urine, does not support this; in this case there has been no question of a lasting or considerable glucosuria. Later on it was proved to be a case of indisputable diabetes. The duration of the disease need not be of importance with regard to a rise of the threshold-value, as in a patient, who according to the history of the case had had diabetes for 10 years we found the threshold to be 0.120. Age likewise, seems to be of no importance, as the circumstance mentioned above was found both in a patient of 20 and one of 50. From this it is evident that there is something »renal» also in ordinary untreated diabetes.

We will now look a little at the influence of the treatment. The one I have used, has been proposed by JOSLIN, and it has been carried through in a schematical way so as not to exclude more than necessarily the possibility of a comparison between the effects of the treatment in the different cases. As an example of the effect of such a treatment we here see a graphic representation with determination of the threshold-value at different times during the treatment (fig. 3). The lowest level line indicates the threshold as it was found in testing the blood-sugar, when the glucosuria ceased during the introductory inanition-treatment. From other experiments we know, that the threshold found in this manner is in accordance with those found by other methods. After a fortnight's treat-

ment the threshold is again determined after a dose of 20 gr. glucose. Now we find the threshold to be normal. After another 3 weeks of treatment and after in the meantime other functional experiments with doses of glucose etc. have been performed the threshold is again decided by a dose of 40 gr. glucose, and now we see, that it is about 0.24, a very considerable rise from the value we began with. Now there may be found double as much glucose in the blood as in the beginning of the treatment, without glucosuria appearing. The course described here according to my experience is typical for the man-

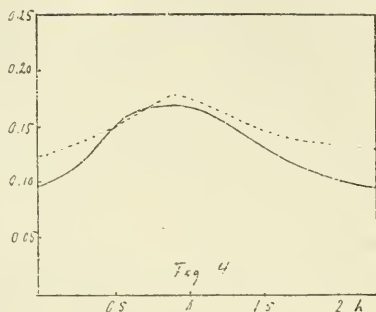


ner in which the group of diabetics in question react on the treatment. A question now arises: To what extent is the altered threshold the cause of the improvement in tolerance? It is evident that it to some extent helps to increase the tolerance: and it is easily understood, that it may be the cause of the total improvement of the tolerance, when we consider, that the processes in which the glucose takes part in the organism presumably are enzymatical and reciprocal. Moreover everything points to one or several of the effects of the enzymes being disturbed in diabetes, which shows itself in the following manner:

1) that the metabolism is too slow,

2) that the point of equilibrium is displaced, quite in accordance with the modern views on the action of the enzymes. It is evident, that an increase in the concentration of one of the substances which partakes in the process will disturb the equilibrium. In the present case, in the way of increased formation of glycogen. respective combustion. A few authors have hinted at this by saying. that the glucose was under higher pressure.

The supposition, that the higher threshold-value *may* explain the increased tolerance, is however no proof that this is the only real cause. In order to prove this it is also necessary to prove that the rate of assimilation is unchanged, but such a proof is of course most difficult to produce. If we treat a normal person or one suffering from diabetes with inanition, their depots of carbo-hydrate are gradually emptied, and when we then give fresh supplies of carbo-hydrate this is assimilated at a decreasing rate. Thus the value of the tolerance-test in a person who is not in caloric equilibrium. is as



measurement most problematic. One should demand, that the size of the depots of carbo-hydrate should be exactly alike in the different measurements of the same person at different times. In the case mentioned here, it has been tried to determine the rate of assimilation in the same patient in equilibrium of nourishment and with an interval of 18 days in the period where the patient's threshold-value was constantly increasing. In the illustration we see (fig. 4), that the curves are almost identical, which should be the sign of an unchanged rate of assimilation. The higher starting-point of the curve probably suggests, that the depots have increased. Many blood-sugar curves, which I in the course of time have determined in diabetes, seem to point in the same direction. It therefore seems to me, that at any rate a very considerable part of the improvement of the tolerance must be due to changes in the condition of the kidneys.

These changes can not be proved by the usual clinical tests on the renal function, as there was no proof of any abnormal progress in STRAUSS' »Eintagsversuch«, nor any abnormality in rest-N. or in the discharge of coloured matter.

It might be supposed that a kind of appropriate regulation in the sense maintained by BOHR with regard to the compensatory emphysema took place, so that the increased concentration of glucose made possible by the increased threshold, might accelerate the impeded metabolism of glucose.

However this may be, the examinations point to ENGSTRAND's view of an increased sugar-density produced by the treatment being correct, so that we for the time being must look upon the kidneys as the most important point of attack for the part of the treatment which brings about an improvement in tolerance.

### Aage Th. B. Jacobsen. Cases of mild diabetes. (Resumé).

The author has continued his former investigations into the question of the existence of renal diabetes and its relations to ordinary diabetes. He has examined 27 persons with slight glycosuria and according to their clinical appearance they are divided into two types: pathological alimentary glycosuria of the ordinary diabetic type and renal diabetes.

For the examinations of blood-sugar HAGEDORN AND JENSEN's method has been used, in which the technique is easy and the results very accurate. Examinations of the blood-sugar in the patients have been performed while these were fasting and after a dose of 50 gr. pure glycose dissolved in 250 gr. water. The determinations of blood-sugar have generally been performed at intervals of 15 minutes for 2 hours; in several cases tests have been performed with 30 gr. starch. By examining 10 normal persons after a dose of 50 gr. glycose, changes in blood-sugar were found, from which have been formed an average-curve with the following course: before the test 0,09 %, 15 minutes later 0,133,  $1\frac{1}{2}$  hour later 0,147,  $\frac{3}{4}$  hour 0,138, 1 hour 0,121.  $1\frac{1}{4}$  hour 0,104,  $1\frac{1}{2}$  hour 0,092. After  $\frac{1}{2}$  hour the highest value was 0,18 %, after an hour it was 0,14, after  $1\frac{1}{2}$  hour 0,113. After having given 30 gr. of starch there was a rise of about 0,04 %.

Patients with pathological alimentary glycosuria of the ordinary diabetical type are clinically characterised by the speedy disappearance of the glycosuria after the ordinary antidiabetic treatment with restriction of carbonic hydrates.



The blood-sugar is normal or slightly increased when fasting and at the same time the urine is sugar-free. After a dose of carbonic hydrates 50 gr. glycose or 30 gr. starch, in 16 out of 19 patients may be proved a bigger and more lasting rise of blood-sugar than in normal persons. In three patients the curves are however exactly like the normal ones, but nevertheless there is at the same time glycosuria. A similar relation between glycæmia und glycosuria is found in two of the patients in whom the curves of blood-sugar deviate from the normal. In these five patients the trouble seems to be especially benign, in the three of them mild cases of diabetes have been found in the family, but this has existed for several years without giving any symptoms. According to the clinical appearance and to the relation between glycæmia and glycosuria, these five cases form a transition into the next group, the renal diabetes.

This consists of seven cases. The glycosuria is an innocent symptom; it is slight but is little or not at all affected by ordinary antidiabetic treatment with restriction of carbonic hydrates. In the morning on an empty stomach the blood-sugar is normal and at the same time there is often glycosuria. After a dose of glycose or starch the curve is like in normal persons. Like others the author has had cases of renal diabetes with nephritis, in pregnancy, in certain families and in sporadic cases. The autor has had the opportunity of following the members of two families, where the renal diabetes is frequent. The condition has been unchanged in the cases examined in spite of the patients not having kept any special diet. The glycosuria is constantly slight, the blood-sugar normal on an empty stomach, as well as after a dose of glycose or starch. The examination has been performed during 4 to 5 years. The examination of blood-sugar showed however in one case deviating circumstances, as after a dose of 50 gr. glycose there came a greater and more lasting increase than in normal persons; in other respects the clinical appearance was as in renal diabetes. The author concluded, that there are 2 clinically different types of diabetes: ordinary diabetes and renal diabetes; in the latter glycosuria is an innocent symptom. The theoretically important question whether there is an essential difference between the two types must be answered in the negative, as there are transition-cases.

PETRÉN. In my wards our daily manner of procedure has been to perform a quantitative test of blood-sugar in our patients with diabetes and as these cases are generally numerous, our experience with regard to the relations of the blood-sugar is by no means small. On the other hand I have not examined my series of cases just with regard to the matter now in question. In our method of diet we gradually restrict the diet (more or less quickly — yet now as a rule we do it suddenly), besides giving starvation-days until aglycosuria occurs. The threshold of blood-sugar is thus not decided according to the same rules as in Faber's method. Even if we thus cannot compare the exact figures that I have found with those of Faber-Norgaard, it seems to me, that a mutual comparison between my figures, as well as between those figures that my Danish colleagues have found, is fully justifiable.

An very great number of my patients have continued to be aglycosurial and in these cases we thus only get *one* definition of the amount of blood-sugar in question; others have had a relapse of glycosuria, as a rule it was only temporary and passed quickly, and in certain cases this repeated itself several times. Thus, in the latter cases, we get several observations as to the amount of blood-sugar at which glycosuria occurs.

As to the question, whether this amount of blood-sugar has a constant value at the same individual, I will in no wise deny, that this amount of blood-sugar in many cases at different times has been found to be about the same; however this circumstance does not occur regularly; in other cases we find that the value varies. This change may in different cases take place in both directions, so that the amount of blood-sugar is increased (in other words, the renal sugar-filter has been more dense), or it is reduced.

We must look upon it as a mere chance, that FABER has found this value to be constant, and greater experience will certainly show us another result. FABER has stated, that this value might be a constitutional factor. This thought is most interesting, and as far as normal persons are concerned, — as well as in cases of so-called renal diabetes — much seems to point to it being correct. With regard to the common diabetes however, it seems to me, that further experience of this disease, *a priori*, makes such a supposition especially im-

probable. For this teaches us, that in cases of diabetes which have been observed for lengthy period all the different manifestations of the metabolic disturbances, often varies but when this is the case, it seems strange, that this value should remain as an only and constant factor, when all the other phenomena, which the disease brings forth, are changed.

*Discussion* to FABERS, HAGEDORNS and JACOBSENS lectures:

LAURITZEN. Clinically speaking there is no doubt every reason to approve of IVAR BANG's micro-method in judging of the result of treatment and as a help to the diagnosis and prognosis in diabetes. But on the other hand it is doubtful, whether this method can be used for a solution of the questions, which we are discussing here. It must be remembered, that the condition for diabetical glycosuria is hyperglycæmi in the *arteriel renal* blood; but with the micro-method we test the percentage of blood-sugar in the *peripheral venous* blood. When, as in my clinic, the blood-sugar is tested several times a week and the urine is analysed daily for sugar, it is not possible, in my opinion, to show the relations between glycosuria and glycæmi mentioned by Faber. Often we find pronounced glycosuria in the beginning of diabetes without any hyperglycæmi and some months or years later we see a glycosuria at the same time as hyperglycæmi. Thus, the circumstances differ at the different stages of the illness.

One should be careful in pronouncing the diagnosis: renal diabetes. It is advisable to observe the patient for a couple of years (especially young people), so as not to risk a change into a serious diabetes with hyperglycæmi.

The name »alimentary glycosuria» is in this case unfortunate, because from olden times it has been used in another sense. It is better to talk of *mild* cases of diabetes with or without hyperglycæmi in the peripheral venous blood. The latter type may appear in several members of the same family and may be quite an innocent anomaly, which does not demand any antidiabetical diet. But, as we said before, at the beginning of a genuine diabetes in children young people often find blood-sugar as low as 0,06 %—0,08 % and heavy glycosuria, which in the course of the disease develops into a considerable hyperglycæmi, these cases should be treated as genuine diabetes.

BING. I should like to suggest to Dr. LAURITZEN, that we must suppose the difference in the amount of sugar in the arteries and in the veins to be so small, that it cannot be traced. This I ascertained in 1899, and as far as I know, no examinations have appeared to disprove this.

VICT. SCHEEL. It is a well-known fact that the »sugar-density» of the kidneys is increased during the course of a diabetes, that is to say, the amount of blood-sugar, at which the glycosuria appears, is increased. Several of my patients have proved the correctness of this statement. In the beginning of the illness or even at the beginning of the treatment during a certain period of the illness, they discharged sugar at an amount of blood-sugar, which later on in the disease showed a glycosuria, and the amount of bloodsugar, which at a more advanced stage was necessary to give glycosuria, was much higher than the former. This is in keeping with HAGERDON's observations, but does not agree with the conclusions which FABER draws from his and NORGAARD's researches.

With regard to the meaning of the term »sugar-density» and to the tendency there is to make the kidney the central organ in diabetes, I must say, that this indication only serves to cover our want of knowledge as to what really takes place; it is merely our way of expressing the fact of the presence or absence of sugar in the urine. But what the cause is for the appearance of glycosuria in one case with a certain amount of blood-sugar, which in another case does not give any sign of it, this we do not know. It may be, that the sugar in one case is tied in the blood in a different way than in another case, but of this we know nothing for certain.

Therefore we cannot simply content ourselves with the term »renal».

JARLÖV. Dr. JACOBSEN's theory of the connection between renal and »ordinary» diabetes does not seem quite justifiable. Descendants' evidence is worthless with regard to the diagnosis. Dr. J's examinations of his maternal uncle do not at any rate diverge much from the normal.

Furthermore we must take into consideration, that if the »renal» cases only are people with a certain peculiarity, such persons can of course be subject to diabetes mellitus. This



question demands an examination for the more frequent appearance of diabetes in renal cases than in normal. »Renal» glycosuria is no doubt more frequent than we know of. In a family with glycosuria, whom I examined, glycosuria was found in 7 of the 15 members; only one of these was aware of the glycosuria, although 2 of them were more than 60 years old.

KNUD FABER. At the present moment I am unable to explain why I do not agree with Dr. Hagedorn. But I shall point out, that Dr. Hagedorn partly determines the threshold, at the transition to glycosuria during fasting as we do but also partly by giving glycose. Perhaps this may be of importance, as the circumstances in this manner of examination are different. With regard to PETRÉN and SHEEL's doubt as to the constancy of the threshold, I wish to point out that a threshold-determination demands care especially frequent micturations, and a series of blood sugar determinations at short intervals, performed just at the time, when the quantity of sugar in the blood crosses the threshold. Only under these circumstances can the threshold be accurately determined.

According to my idea the examinations of JACOBSEN essentially support our view. The patients, whom JACOBSEN indicates as suffering from alimentary glycosuria, must have a low threshold, as they would otherwise not be able to discharge sugar at such a low blood-sugar value. Now JACOBSEN has shown, that alimentary glycosuria (having a low threshold) may be found in the same person for many years and it is a quality which appears distinctly in the same family just like the pronounced renal glycosuria. This supports our argument as to the place of the threshold being a constitutional factor. In patients with glycosuria we must discern between two main-factors, viz., the abnormally great increase of the quantity of blood-sugar after a meal and the abnormally easy excretion in normal increase of blood-sugar. There is hardly now any doubt, that this latter is a renal factor.

NORGAARD. With regard to the method I again wish to emphasize, that in the determination of the amount of blood-sugar at which a glycosuria occurs, it not only depends upon



the accuracy of the determination of the blood-sugar value, but also on the determination of the sugar in the urine. The latter demands our full attention, because we here have the greatest source of error; it is especially necessary, that the urine should be discharged in sufficiently frequent amounts.

HAGEDORN. We find the maximum difference between the arteriel and the venous blood-sugar by calculation, and it is hereby seen, as well as by casual tests that this difference cannot interfere with the determination of the amount of blood-sugar at which a glycosuria occurs. The micro-method has the advantage of being able to determine the sugar in the pre-capillary arteries.

I did not mean to say, that there was something abnormal in the kidneys, I only meant, that this in the main was the point of attack with regard to the improvement in the tolerance. I was already aware of the sources of error and the difficulties, which Prof. FABER mentioned. To Dr. NORGAARD I remarked, that it was essential to get the urine at the right moment; the amount of the specimen being less important, as the test for sugar in the urine is so delicate.

### **Christen Lundsgaard. On Determination of Carbohydrate Tolerance in Patients with Diabetes mellitus.**

No exact definition exists of the expression: individual tolerance for carbohydrate. It depends on the manner in which the tolerance is determined. It may be determined on a mixed diet or on an almost pure carbohydrate diet.

Using the former method NAUNYN determined the tolerance by putting the patient on a mixed constant diet for 3 days. The difference between the carbohydrate of the food and the sugar in urin was called the tolerance. VON NOORDEN used a carbohydratefree standard diet and added carbohydrate to this diet until sugar appeared in urine. The amount of carbohydrate indicated the tolerance. K. PETRÉN puts the patient on a mixed diet. The carbohydratecontent is then gradually diminished until the urine becomes sugar-free. Then the dose of carbohydrate is increased until glycosuria eventually appears. The tolerance is calculated as the difference between the intake of

carbohydrate and the amount of sugar in the urine. By this procedure, PETRÉN, besides certain therapeutic advantages, obtained, that each day was a day of experiment.

The other procedure is established by ALLEN, who proceeds as follows: The patient is starved until the urine is sugar-free. Carbohydrate is then given in slowly and evenly increasing quantities until sugar appears in urine. The amount of carbohydrates at this point indicates the carbohydrate tolerance. He gives vegetables, bread and potatoes. No extra protein or fat is given.

We have used ALLEN's method in the Rigshospital during the last 1½ year on 41 patients with diabetes. During the first part of this period our procedure was exactly as described by ALLEN: When glycosuria appeared the experiment was stopped. Later we modified the method and continued the carbohydrate diet until sugar appeared in the morning urine.

Our procedure was this: When the patient had been starved sugar-free, a diet consisting mainly of carbohydrates was given — vegetables, bread, potatoes. The diet was then increased every day by 100 calories. After some time sugar appears in the day-urine and as a rule later in the morning-urine. In a few cases the two values fell together and in some cases it proved to be impossible to produce sugar in the morning-urine as the patient could not consume a sufficiently large amount of carbohydrate.

Without entering into details about the therapeutic value of the diet, I should like to add that all the patients felt well on the diet. Furthermore it must be noted that an acidosis, which was found in most of the cases, disappeared within a few days after the carbohydrate tolerance test.

I shall now briefly report the results of the determinations of the carbohydrate tolerance in 40 patients. Two patients — Nos 39 and 40 — both acidotic at the beginning of the treatment, were able to consume more than their caloric need at rest — 30 calories pro Kilo and day — without showing glycosuri. No. 39 had a tolerance of 31 cal. No. 40 had in two determinations a tolerance of 36 and 47 cal.

In 8 cases the tolerance was above  $\frac{2}{3}$  of the caloric need. In the remaining part the tolerance was from 14 calories to 2 calories pro Kilo in 24 hours. The total calories of the diet given in these cases are about 20 % higher than indicated by

the carbohydrate tolerance. These 20 % are derived from the proteins of the foodstuffs and from alcohol.

As mentioned before we did not stop the carbohydrate tolerance test at the appearance of sugar in the day urine. In 30 cases we continued until sugar appeared in the urine of the morning or until the patients declared, that they could not eat any more. The values for the carbohydrate tolerance by this procedure were usually higher than the values for the tolerance obtained in the first way. However no definite relation existed between them. In some cases the »morning»-tolerance was very much greater than the »day»-tolerance. In other cases the two values fell together, this seemed particularly to be the case in the most advanced cases. One patient, a girl aged 14 years, consumed 1480 calories, whereof 1130 carbohydrates, before sugar appeared in the day-urine and 2450 calories — 1990 carbohydrates — before glycosuria in the morning. The corresponding values for another patient, a boy aged 19, were 1755 calories — 1413 of carbohydrates — and 1880 calories — 1516 of carbohydrates. In a third case, a boy aged 19, the values were 250 calories — 205 of carbohydrates. — In a fourth patient, a girl aged 26, the values were 300 calories — 205 of carbohydrates — for the »day»-tolerance and for the »morning»-tolerance as well.

The very fact, that the carbohydrate tolerance may vary so enormously would therefore seem to be of considerable importance. I think it is due to individual differences of capacity for the metabolizing and storing of carbohydrates.

In some of our patients the carbohydrate tolerance was determined more than once in order to try whether or not the tolerance — that is the sum of the storing and metabolizing capacity — for carbohydrate changed during the treatment or after dismissal from hospital. In other words, we wanted to use the carbohydrate tolerance as a functional test. In five patients the carbohydrate tolerance was determined at the beginning and at the end of the stay in the hospital. In one case the »morning-tolerance» increased from 18 to 46 calories per Kilo in 24 hours. The »day-tolerance» was not determined this time. In two other patients the tolerance was unchanged. One of these had a tolerance of 5, and a morning tolerance of 8 calories per Kilo in 24 hours, the other had a day tolerance of 8 calories. In the two last patients we found

an enormous increase in tolerance. In one of them the »day-tolerance» increased from 2,5 cal. to 25 cal., the corresponding »morning-tolerance» from 5 to 37 cal. per Kilo in 24 hours. In the other the »day tolerance» increased from 8 to 26 calories.

Such an increase in carbohydrate tolerance has been found before. PETRÉN for instance found an increase in a great percentage of his patients. In four cases the carbohydrate tolerance was determined at an interval of about six months. In three of these patients the tolerance was unchanged. All of them had stuck strictly to the diet. In one patient who had been unable to obtain a proper diet the tolerance decreased from 31 calories pro Kilo in 24 hours to 9 calories.

Further investigations of this problem are in progress as the patients are urged to return to the hospital after a certain period of time, usually 6 months.

### **Marius Lauritzen. The relations between creatinuria and acidosis in diabetes.**

At the beginning of this century FOLIN<sup>1</sup> indicated a method for testing for creatin in the urine, and during the last few years before the great war some papers were published on creatinuria in diabetes, especially in serious cases with acidosis.

GRAFE and WOLF<sup>2</sup> proved the presence of creatinuria in 3 cases of serious diabetes. BÜRGER and MACHWITZ,<sup>3</sup> UMBER's assistants in Berlin found that 14 out of 29 patients with diabetes continually or temporarily discharged creatin, and 11 of these continually or temporarily discharged acetone-matter. 3 cases of very serious diabetes which died in coma, and which were examined later, showed creatin in the urine even on days when the diet allowed of no meat. Light cases of diabetes did not discharge creatin on a diet with medium quantities of meat (200—250 gr. pro die).

In accordance with UMBER<sup>4</sup> these investigators came to the

<sup>1</sup> Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd 41, 1904.

<sup>2</sup> Deutsches Archiv f. klin. Med. 1912. Bd 107, page 201.

<sup>3</sup> Archiv, f. exper. Path. u. Pharm. Bd 74, 1913.

<sup>4</sup> UMBER: Ernährung und Stoffwechselkrankh. 2 Aufl. 1914.



conclusion that the acidosis has a decisive influence on the appearance of creatinuria in diabetes.

In 1914 D. LAMBERT<sup>1</sup> et H. STRAUSS' wards examined 6 cases of diabetes for creatinuria. In diabetes gravis with higher degrees of acetonuria he always found creatin in the urine. In diabetes levis with traces of acetone there was in 2 cases no creatin or only very little.

In the above mentioned examinations, tests for butyric acid had been performed in a few cases (BÜRGER and MACHWITZ) or quantitative acetone analysis (in GRAFE and WOLF's and in all LAMBERT's cases), which throws but little light on the relations between the daily swinging of the creatinuria and of the acidosis.

In the present examinations ammonia analysis have been done daily as well as analysis for N. and creatin-analysis. In the tables there will moreover be found curves on the discharge of creatinin in the urine, which is determined before the creatin-analysis is performed according to FOLIN's method in Duboseq's colorimeter.

The creatin analysis have all been carried out in the following way: To about 10–20 ccm. urine is added 5 ccm. normal hydrochloric acid and in a tightly closed bottle this is boiled in water-bath for 3 hours; after being refrigerated it is put into a  $\frac{1}{2}$  liter measuring bottle, 15 ccm. 1,2 % picric acid and 8 ccm. 10 % hydrate of soda, is added. A few tests with for instance 10 parts acid to 20 parts urine compared with 5 parts acid to 20 parts urine did not give quite conformable results; but the greater amount of acid did not in any case give greater amount of creatin. For instance: the urine boiled with 5 acid gave 0,85 gr. total creatinin and the same amount of urine boiled with 10 parts acid gave 0,81 gr. total creatinin.

The accuracy of the reading from the colorimeter is about, 0,3 mm., and this gives, if we reckon with the example below, an inaccuracy in the final result of 0,03 gr. creatinin. E. g.: Diuresis 1400, 20 ccm. urine, the colorimeter shows 8,1, which gives 0,70 gr. creatinin; the same amount of urine, but with the colorimeter showing 8,6 gives 0,67 gr. creatinin. As we can reckon with about the same accuracy in the creatin as in the creatinin-analysis, we must in all probability in the

---

<sup>1</sup> Zeitschrift f. klin. Med. Bd 80. S. 501, 1914.





*Obs. no. 1.* A. P., married woman 30 years old. Serious diabetes with moderate acidosis. Diabetes has lasted a year, where she has been free from glycosuria and hyperglycæmia, but she has had slight acidosis. After a mistake in the diet, she is brought to the clinic again with 1,5 % sugar in the urine (21 gr. in 24 hours) and 0,155 % blood-sugar. The urine is acid with 1,61 ammonia and moderate diaceturia, N. = 8,98 gr., no albumen. Weight 50,2 kg. She is now in bed. After starvation-days followed by vegetable days and gradual addition of fatty bacon, 1—2 eggs and butter she is free from glycosuria and hyperglycæmia. The ammonia has decreased to 0,55 gr. Diaceturia persists.

From this we see that the patient discharges creatin, and that the curve for creatinuria follows the curve for ammonia in the urine; only on the second starvation-day and Septber. 30th. when the patient got extra 50. gr of boiled fish (salmon) were the curves not parallel. The great rise in both the curves after 2 starvation-days is characteristic; too big a ration of butter (60 gr.) gives 2 gr.  $\text{NH}_3$  and at the same time 0,21 gr. creatin is discharged in the urine. (The patient that day got 200 gr. bouillon with 0,5 % creatin).

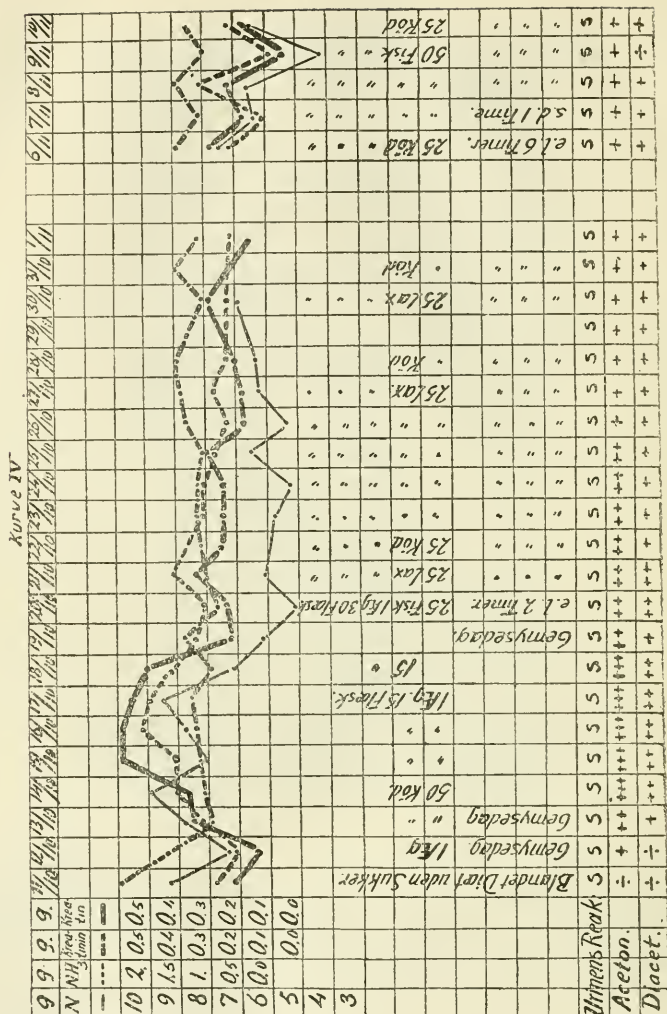
October 2nd and 3rd the patient — after a vegetable-day — gets 50 gr. roasted meat. There is no creatin in the urine. The ammonia rises slightly from 0,55—0,88 gr. All the time there is acetonuria and diaceturia.

*Obs. no. 2.* B. C. 49 years old. Serious diabetes with moderate acidosis. Has had diabetes for 1½ year, increasing for the last 6 months. At the time of admittance the diuresis was 2000 with 3 % sugar and there was 0,184 % blood-sugar. Moderate diaceturia, 2 gr. ammonia in 24 hours, weight 51,2 kg. The patient is confined to his bed. At the beginning of the examinations June 31st he has for 3 days kept a constant diet: 50 gr. fried fish, 1 egg, 60 gr. butter, 450 gr. vegetables and 150 gr. boiled rhubarb, (no bouillon and no meat), 2 cups of tea, 2 cups of coffee and ½ a bottle of claret. The diuresis is then 820 with 1,5 % sugar. Blood-sugar 0,140 %.

This curve shows, how the curve of the creatinuria follows that for ammonia in the urine. On vegetable-days we find the smallest discharge of creatin. The whole time there is acetonuria and diaceturia.







alkaline and the precomatose symptoms disappear. No examinations of creatinuria were performed before June 27th, when the patient is on vegetable-diet and does not get any more soda.

Also here the curve for creatinuria follows that for ammonia in the urine. The 1st and 2nd July the patient gets bacon with streaks of lean. After this there is a rise in both curves. July 3rd bacon (with no lean) is given







months ago. By taking food consisting of 78 gr. protein, 131 gr. fat and 69 gr. carbohydrates he discharges 13 gr. sugar in the urine in 24 hours and no acetone (LEGAL's test). The blood-sugar is from 0,083 to 0,112 %. After one vegetable-day he is free of sugar and remains so with food consisting of 76 gr. protein, 131 gr. fat and 54 gr. carbohydrates. From Septbr. 21:st he gets 84 gr. protein, 147 gr. fat and 35 gr. carbohydrates = 1900 cal. The weight is 68,8 kg. and 17 days later 68.2 kg. The patient gets 100 gr. roasted meat daily, except on the vegetable-days.

The creatin-curve begin with 0,31 gr. The first vegetable-day no creatin. From Septbr. 16th—19th there is acetonuria on account of restriction of carbonic hydrates in the food. At the same time the creatinuria is 0,53, 0,40 and 0,27 gr. The next vegetable-day there is no acetonuria and 0,17 gr. creatin. Septbr. 20:th with meat-free diet 0,17 gr. creatin and no acetone. From Septbr. 21:st the same diet with 75 gr. roasted meat, and now there is slight acetonuria and 0,26 gr. creatin. Septbr. 22:nd with the same diet — 200 gr. bouillon, slight acetonuria and 0,33 gr. creatin.

Here we see a mild case of diabetes without acidosis with creatinuria. As there by restriction of carbohydrates in the food appears acetonuria (without distinct diaceturia), there is a little more creatin in the urine. It is probable that the creatinuria as the acetonuria is due to deficient metabolism of carbohydrates in the organism.

(Some experiments with animals by MENDEL and ROSE<sup>1</sup> point to the same, as the carbohydrates were able to reduce the creatinuria in »hunger-animals», while nourishment rich in fat and N. did not produce such an effect).

When we now in mild cases of diabetes find creatinuria appearing before acetonuria, it is a sign, that restriction of the quantity of carbohydrates in the food sooner give creatinuria than acetonuria.

In my opinion there is thus in the hitherto published examinations not sufficient basis for looking upon the acidosis as a cause of creatinuria in diabetes. But there is reason to

<sup>1</sup> Journ. of biolog. chem. 1911 vol. 10.

suppose, that the deficient metabolism of carbonic hydrates is the common cause of the 2 two co-ordinate phenomena.

---

In the above the discharge of creatinin in the urine is not mentioned at all, just in order to keep the two substances creatin and creatinin apart. From a biological point of view we now look differently at the relations of the creatin in the organism, than we did some years ago. It is FÖLIN's and KLERCKER's investigations, which have made us alter our views in this matter. According to the old doctrine the 2 meat-bases creatin and creatinin were biologically closely connected products of metabolism. It was especially taught, that exogen creatin in the organism was transformed into creatinin.

Feeding-experiments in man have however shown, that the bases given, either pure, as extract of meat or as meat, partly can be found again in the urine but always in an unchanged state. Thus a metabolic transformation does hardly take place.

(Nor has the older view, that the creatinin outside the organism should be transformed into creatin, when the reaction of the urine was alkaline, been confirmed by modern examinations or by present examples.)

Transition of exogen creatin in the urine is as mentioned proved by FÖLIN and KLERCKER. but it evidently takes place with difficulty in a diet containing small quantities of protein. FÖLIN thinks that a retention of creatin may be the cause of this, and he is apt to look upon creatin as a means of nourishment of special importance for the tissues.

Retention of creatin should then especially take place, when the small supply of ovalbumen deprived the tissues of substance or building creatin.

Creatinin is interpreted as a residual product, and both FÖLIN and other authors have established the fact, that creatinin is discharged in an individually rather constant quantity, which is independent of great variations in the supply of protein. FÖLIN looks upon creatinin as a product of metabolism of a special endogenous metabolism of protein in the tissues.

KLERCKERS examinations of discharge of creatinin in acute fever-cases which show a specially pronounced rise in the dis-

charge of creatinin with considerable N. deficit, have supported FOLIN's interpretation of the creatinin.

As there in normal persons probably does not take place any metabolic transformation of creatin to creatinin, it is not likely that such should take place in diabetes.

We can presumably therefore exclude the possibility that creatinuria in diabetes is caused by a deficient transformation of creatin to creatinin, after which the creatin should be discharged in the urine.

If this were the explanation, then the curves for the quantity of creatinin and for creatin in the urine ought to be in inverse relation to each other, but this I have as a rule not been able to prove by these examinations. (Compare the curves for creatinin and creatin in the tables).

If we compare the movements in the creatin-curves with those in the curves for the discharge of N., there is often conformity, but this is no doubt due to the sudden changes from food with more protein to vegetable-diet or to fasting, which at the same time produce reduction in the discharge of N. and creatin. One day, when there no doubt were rather great N. deficit, there was no special rise in the creatinuria. In BÜRGER's and MACHWITZ' researches we also do not find any support for an explanation of endogen de creatinuria through increased decay of muscular tissue.

We are therefore after these last deliberations most inclined to believe that the cause of creatinuria in diabetes is like that of the acidosis, the deficient metabolism of carbohydrates.

Practically speaking the proof of creatinuria before the appearance of acetonuria will hardly be of any importance with regard to the early diagnosis of the precomatose state, for we have beforehand clinical symptoms for the appearance of this state and they are easier to prove than the creatinuria.

But it may on the other hand be of importance for cases with diabetes, that we therapeutically work against the creatinuria. A long lasting creatinuria may weaken the patients muscular tissue. As we have seen from the above-mentioned examinations, we can dietetically influence the creatinuria favourably, in the same way as we with diet are able to reduce the acidosis.



As a help in judging of the prognosis in diabetes, the examinations of the extent of the creatinuria may be important. A pronounced and lasting creatinuria must be looked upon as a prognostically bad sign.

### Erik M. P. Widmark. The concentration of acetone in the blood.

I. Acetone can be regarded as a representative of the indifferent narcotics. Its characteristics and actions in the body are in many cases the same as those of other substances belonging to this group. By a study of the factors affecting the acetone concentration within the organism the author considers that he has been able to formulate certain general laws which also apply to the concentration of other indifferent narcotics.

II. The acetone concentration in the blood has been determined by the aid of the micromethod worked out by the author.

III. If a certain quantity of acetone is introduced into the body and the acetone concentration in the blood is afterwards tested at varying intervals of time, different values in the acetone concentration will be obtained according to the time that has elapsed from the moment of administration. The curve that can be drawn through the values for these estimations (the concentration curve) shows a rising and a falling part. If the estimations are extended over a period of about a day, the falling part of the concentration curve takes the characteristic form of a logarithmic curve. If in the curve the direct values for the concentration are exchanged for their logarithms, the observations arrange themselves in a straight line. *The fall in concentration in the blood is therefore at every moment proportional to the existing concentration.* The curve represents the expression

$$c_t = c_0 \cdot e^{-at}$$

where

$c_0$  = the initial concentration,

$c_t$  = the concentration at the time  $t$ ,

and

$a$  = the velocity of fall.

The author has investigated the applicability of the formula to some other indifferent narcotics. The concentration of methyl alcohol in the blood shows a fairly good agreement with the formula laid down. In ether and chloroform narcosis the concentration of these substances in the blood also falls according to the formula, except during the first half-hour after the conclusion of the narcosis (according to calculation from NICLOUX' measurements). During the first 15—30 minutes however the fall in concentration proceeds with infinitely greater rapidity. The author considers that this is due to the diffusion of the substances from blood to tissues.

The author points out that the relationship between the absolute quantity of acetone present in the organism and the concentration in the blood at equilibrium of diffusion cannot with certainty be determined by introducing *a known quantity of acetone* into the organism and then estimating the blood acetone concentration resulting after a certain time. For with slow intake of the acetone part of the substance is converted and eliminated before the taking in is concluded. With rapid administration, e. g. intravenous injection, about an hour is required in the case of rabbits before an equilibrium of diffusion is set up between the acetone in the blood and in the tissues. During this period likewise some of the acetone manages to disappear. No single moment can therefore be obtained at which a *known* quantity of acetone is present under equilibrium of diffusion within the organism. The author proposes instead, after the administration of a certain quantity of acetone, to calculate the initial concentration from the whole curve of fall by the aid of the formula proposed. This method is not free from objections but should give more exact results than the method formerly used. The calculation has been performed for a number of experiments upon rabbits and human beings.

With a knowledge of the relationship between the blood acetone concentration and the absolute quantity of acetone we can obviously calculate approximately from the blood estimation the absolute quantity of acetone present in the body. With a concentration of 0.1 per mille the author calculated in himself about 5.7 grammes of acetone.

With a knowledge of the velocity of fall (*a*) it is possible to calculate the amount of acetone which must be introduced

into the organism for the maintenance of a constant concentration in the blood. In order to maintain the concentration 0.1 per mille in the author a supply of 3.7 mg. per minute or about 5.3 g. per day was required. This calculation may possibly prove to be of importance in the study of the acetone balance in diabetics.

IV. Several different factors contribute to the fall in concentration.

On the basis of his earlier studies in the elimination of the acetone through the lungs the author investigates the part played by the exhalation in the fall in concentration. He draws up the formula which would represent the fall in concentration assuming that the whole of the quantity of acetone introduced were eliminated through the lungs, and then discusses the changes which the exhalation undergoes if the fall in concentration is also affected by other factors, among which must be reckoned in the first instance the chemical metabolism of the acetone.

V. The acetone concentration in the blood varies considerably during the first two hours after the administration, according to the manner in which this is carried out. With intravenous injection the concentration in the blood is very high at the beginning and then it rapidly falls. The author shews that this rapid fall is due to the diffusion of the acetone from blood to tissues. There consequently appears at first a powerful cumulation of acetone in the blood. The equalisation requires about an hour's time in the rabbit. A similar cumulation may also appear in human beings when the acetone is taken on an empty stomach. In this case there appears in the acetone curve a curious point, which the author had before observed but had not explained. The resorption of the acetone with filled ventricle proceeds much more slowly and no cumulation then takes place.

VI. This temporary cumulation of an indifferent narcotic is not found exclusively in the blood but also extends to the well vascularised tissues of the body. In the inhalation of chloroform and ether there is a possibility that a temporary cumulation may appear in the nervous system. By this means narcosis may set in with a far smaller quantity of the narcotising substance than if this substance at once distributed itself in equilibrium over the whole system. If the narcosis is

broken off before equilibrium of diffusion has appeared, its effects pass away more rapidly on account of the inner equalisation than if the fall in concentration were brought about solely through elimination and metabolism.

### **Einar Perman. The nervous apparatus of the stomach and ulcer of the lesser curvature.**

Our knowledge about the nervous apparatus of the stomach is incomplete and very contradictory and I therefore pass it over.

By a simple method of preparation I have succeeded in making visible the muscles and nerves of the stomach, even down to the smallest detail, and by this method I have examined about 30 stomachs.

After passing through the diaphragm the vagus nerve sends a great number of branches to the anterior and posterior wall of the stomach. These branches can be divided into two groups, those innervating the vertical part of the stomach and those innervating the horizontal part of the stomach. The fibres belonging to the first group penetrate directly into the wall of the stomach, those belonging to the second group run like two important branches, one to the anterior and the other to the posterior wall of the horizontal part of the stomach.

From the coeliac plexus the stomach receives sympathetic nerves. These nerves follow the arteria gastrica sinistra up to the omentum minus, where they are connected with the vagus branches. All nerves to the stomach pass through the small omentum, which therefore is especially rich in nerves.

FORSSELL has proved, that there is a perfect conformity between the construction of the muscles of the wall of the stomach and its motor function. The conformity also exists between the arrangement of the nervous apparatus and the motor function. From the functional point of view FORSELL divides the stomach into a saccus digestorius (fornix + corpus + sinus), and canalis egestorius.

In saccus digestorius the nerves run from the lesser curvature to the greater curvature, in the fornix slantingly upwards, in the corpus horizontal, and in the sinus slopingly downwards. The nerves send out branches and here and there are ganglions. There is however no typical plexus of ganglions here (except in



the distal part of the sinus). In the canalis on the other hand the nerves pass into a large full plexus of ganglions, which is constructed in the same way as the myenteric plexus of the intestine. A plexus of the same type is also found in the distal part of the sinus.

This arrangement corresponds exactly with the function. In the canalis and the distal part of the sinus, where a plexus of the same construction as in the intestine is found, peristaltic contractions occur normally. In the other part of the *saccus digestorius*, where there is no typical plexus, there is normally no similar peristalsis. Here there is mostly a question of changes in volume, and we find that the nerves run exactly in the direction in which the wall is contracted.

It is quite natural that the nerves in the small curvature are greatly exposed to being injured by an ulcer located to this part. To explain this question I have examined 17 cases of ulcer of the small curvature microscopically.

It is not unusual to find nerves, which have been destroyed by the ulcerative process. Likewise nerves are found which lie quite at the bottom of the ulcer, and which in case of further spreading of the ulcer before long certainly would be injured in the same manner.

The nerves surrounding the ulcer are generally enclosed in sclerotic fibrous tissue, that is to say, perineuritis is present. Usually lymphocytes are found around the nerves; in a couple of cases plasma-cells were found and sometimes leucocytes.

These perineurites are no doubt secondary to the ulcer. In 13 cases out of 17, perineuritis was found, in 8 cases around both greater and smaller nerves, in 5 cases only around smaller nerves. In 4 cases no perineuritis was found.

The nervous apparatus of the stomach is thus injured in different ways by an ulcer of the small curvature. It must however be pointed out, that, even if the nerves show no anatomical changes, they are in lying quite close to the ulcer to the greatest extent exposed to the irritating influence of the stomach contents and especially to that of the hydrochloric acid. The irritation to which the nerves are exposed must be of importance in considering the function of the nervous apparatus.

The pylorus-spasm, which according to what is mentioned in the records, may occur in an ulcer of the lesser curvature



is easily explained by an irritation of the nerves which pass the ulcer on their way down to the horizontal part of the stomach.

In the same way we may explain the spastic contraction, which is found in the greater curvature opposite an ulcer of the small curvature, viz., by an irritation of the nerves running from the lesser curvature to the great curvature.

The irritation of the nerves in the omentum minus must be of the greatest importance for the explanation of the ulcer-pain. According to LENNANDER, the nerves in the small omentum like those of the wall of the stomach contain no sensitive nervous fibres. It has been fully confirmed, as L. showed, that it is not possible either by mechanical, thermal or electrical irritation to produce pain from the wall of the stomach. More recent investigations have shown, that the small omentum is sensitive. Especially instructive are some experiments by KAPPIS (1913). On injecting turpentine into the walls of the stomach of a dog no reaction of pain occurred, but when the infiltration of turpentine had made its way to the omentum minus very great pain was produced.

It is quite probable that the ulcer-pains to a great extent are to be explained by an irritation of the sensitive nerves in the small omentum as is also supposed by KAPPIS. This explains how the ulcer-pain occur, in spite of the lack of sensitive nerves in the wall of the stomach.

By ulcer the pain may of course be produced also in other ways, such as by encroachment of the inflammatory process on to the sensitive parietal peritoneum or by stretching of the adhesions. Furthermore it is probable, that the normal or increased gastric peristaltic may give pain by pulling or dragging of the nerves around the ulcer, the irritability of which is greatly increased.

The definitely localised pains on pressure which occur on palpation of the epigastrium above the ulcer itself are probably likewise produced by mechanical irritation of the nerves lying close around the ulcer, the irritability of which as already mentioned is greatly increased.

Similar investigations concerning the nervous apparatus of the heart and the relation of the nervous apparatus to pericarditis were then mentioned. In pericarditis the whole sub-pericardial nervous apparatus is involved in the inflammation.

Inflammatory changes around and also in the subpericardial heart ganglions are therefore found in this disease.

The lecture was accompanied by slides.

The lecture is published more exhaustively in: *Arkiv för Kirurgi* B. 51, No. 4 and in: *Arkiv för inre Medicin* B. 51, No. 3.

### **Øhnell. Internal treatment of *ulcus ventriculi* with niche proved by X-rays.**

Until quite recently the general opinion of *ulcus ventriculi* with niche proved by X-rays has been this, that there is no prospect of making the niche disappear through internal treatment.

Several authors have rather categorically declared that the presence of *ulcus-niche* should indicate operation. Others have again been encouraged by a good subjective improvement during the internal treatment and thus they have proposed this method of treatment for certain cases, even if they have not seen *ulcus-niches* disappear through internal treatment.

In 1917 I published some cases, mostly from Prof. JACOBÆUS' clinique in Stockholm, where *ulcus-niches* disappeared during internal treatment, together with other clinical symptoms.

In 1918 similar experiences have been mentioned by HAMBURGER in Chicago and DAHL in Würzburg. I am now able to communicate some results in a somewhat bigger serie of cases. My casuistic contains all the internally treated cases from Prof. JACOBÆUS' clinique from Novbr. 1916 to July 1918 and 8 cases from other places in Stockholm. As far as I know these are all the diagnosticated *ulcus-niches*, which were being internally treated during the mentioned period in Stockholm. I have as yet not been able to gather the results from later cases. If I do not reckon a case, which besides *ulcus-niche* had a pronounced liver-cirrhosis and died in hæmorrhage, there are from this period 34 cases from Prof. JACOBÆUS' clinique with certain *ulcus-niche* which were treated internally.

In 31 of these cases (c. 91 %) the respective niches have disappeared after the *ulcus-cure*; in the remaining 3 cases

(about 9 %), distinct diminution of the ulcer-niche occurred. I should perhaps add, that we for very evident reasons, had ample indications for internal treatment and thus we treated several cases, which prognostically speaking seemed most doubtful.

Generally the results were confirmed by repeated X-raying. In every examination at least 4 big plates were taken. The X-ray examinations have been performed by Prof. FORSELL or some of his skilled assistants.

At the same time as the niches disappeared, the patient became subjectively free from symptoms and on the whole a good regression of the other clinical symptoms was seen. For instance, the tenderness on pressure disappeared, Weber became negative and generally the motility distinctly improved.

On an average the niches disappeared after about 40 $\frac{1}{2}$  days ulcer-cure. In the 8 cases of ulcer-niche which were treated outside Prof. JACOBÆUS clinique the results have not been so good. In none of these the niche disappeared, but in all it diminished. The ulcer-cure has however in these cases only lasted about 32 days, on an average.

After these observations we ask ourselves, what we are to think of these patients, where the niche has disappeared, and where there are no other symptoms of ulcer. It seems to me quite reasonable that they should be looked upon as being so-called clinically cured.

How the changes are to be understood from a pathological-anatomical point of view, it is not possible to say for certain. As far as I know there are no clinically cured ulcers which have shown niche by X-raying, that have been the object of pathological-anatomical researches.

After having considered the different possibilities I have come to the probable conclusion (though it has of course not been proved), that we have also attained a pathological-anatomical cure in the successful cases.

I do not think it probable that these patients with so-called clinically cured ulcers should have stomachs as strong and with such power of resistance as so-called normal persons: on the contrary there will no doubt be a locus minoris resistentiae in the place of the old ulcer. And furthermore the tendency to relapse after operation will in all probability also always remain.

Before concluding I wish to point out, that however encour-

aging the direct therapeutic results are, a considerably longer time of observation is necessary with these ulcers before we more definitely can decide upon the indications for operation.

*Discussion* to PERMAN's and ÖHNELL's lectures:

KNUD FABER. Dr. PERMAN's researches seem to be interesting in many respects. They throw a light on the abnormalities which are found in the lower part of the stomach by *ulcus corporis ventriculi*. Here we often find atonia and stagnation without the pylorus being affected and according to the examinations it is probable that the cause is to be found in an injury of the motoric nerves near the small curvature, on account of the ulcer and the surrounding inflammation.

HOLMGREN. We have, as Dr. ÖHNELL mentioned been in the habit of treating patients with ulcer-niche surgically. ÖHNELL showed us that a great part of the ulcer-niches in Prof. JACOBÆUS wards have disappeared after medical treatment. I have also suggested by ÖHNELL's results in my wards treated niches conservatively and have in several cases attained the same good result as we recently saw in ÖHNELL's plates. In certain cases the patients have returned in the course of 6 months or a year with niche in the same place as before.

A question of great interest in connection with ÖHNELL's results, and which also Prof. FABER mentioned before, is that of the nature of these niches compared with those we first saw in the X-ray plates. For it is most striking of late to see the increase in number of X-ray niches. Whilst I formerly in my wards had perhaps half a dozen cases yearly, we are now swarmed by them, so that a great number of all the cases with ulcers show X-ray niches. Thus it is evident, that the niches with which we now have to do for a great part are of another character than the old ones; and the good results of the treatment must no doubt be ascribed to this circumstance.

BING. Has the lecturer employed the same quantity of porridge as before?

THESEN. I have treated a number of cases with ulcers, where the X-ray examinations of Dr. HEYERDAHL had shown



results in perfect keeping with those of the lecturer; in all cases where the treatment had been sufficiently long, a clinical cure was attained. Unfortunately I have not been able to control this in X-ray examinations, as private patients rarely when cured, approve of being X-rayed: but several of them have for years shown no symptoms.

Treatment of these cases demands time and patience both on the part of the physician and of the patient.

JACOBÆUS. As I have closely followed the cases which Dr. ÖHNELL has demonstrated, I should like to give my impression of the effects of the treatment.

This generally resulted in a diminution or the complete disappearance of the niches shown in the X-ray plates, and the symptoms vanished simultaneously.

I think, that we already now can say this against the surgical treatment viz., that we have right to a more individual treatment than formerly. If the patient disapproves of operation or if the state of the patient gives any counter-indication for this, we should avoid it.

We are quite justified in trying the medical treatment first.

One of our few cases of relapse had the second niche in a different place than the first one, and this speaks against surgical treatment.

PETRÉN. With the greatest interest I have listened to Dr. ÖHNELL's observations. It has already long been evident to me and I have often said, that our rule for treatment of ulcers should be to attain that we should treat them medically, for a long time and patiently. If we do not gain our object in this manner, we must advise them to be operated. This means, that we, in all our cases, — that of perforation being of course excepted — with perseverance should utilise medical treatment, before we think of operating. We know that formerly there were exceptions to this rule. I call to mind the idea, which appeared some time ago, viz., that all cases of duodenal ulcer ought to be operated. We also know, that this idea is now part of the history of medicine. Only incidentally, I wish to mention the pathological anatomical series of investigations of HART which recently have been published and which show, that the



duodenal ulcer is generally not less curable than the ventricular one.

By Dr. ÖHNELL's lecture we are reminded of another prejudice, which prevented us from admitting the universality of the above mentioned law, as to the treatment of the peptic ulcer: it is this: that the ulcer niche indicated the operation. For my part, I have never let the ulcer-niche itself be decisive for an operation. But I have not had any systematically founded experience of these cases to justify me in taking this view of them. It is, however, therefore a great pleasure to see, that Dr. Ö. in his systematic treatment of these patients has attained such evident and decisive results, that we are justified us in not making any exceptions in our usual treatment of ulcers.

BORGJÆRG. I should like to know the age of the patients which Dr. Ö. mentioned in his lecture, and also how long before the treatment there had been symptoms of ulcer. Some of the big niches, which were so big, that they could hardly originate with a penetrated ulcer, might perhaps be explained by a diverticle-like dilatation on account of changes in the wall of the stomach around the ulcer, or by a paresis of the wall of the stomach here.

In many of Dr. Ö.'s cases no spastic contraction was found in the great curvature right opposite the niche. This I have always seen in my patients and I have generally demanded it for with certainty to set the diagnosis, ulcer of the lesser curvature. In other cases this contraction was small and rather wide. I should like to know, if D. Ö. has not also found these sharp, deep and narrow contractions?

I have treated some cases of *ulcus corporis* medically and have several times seen the symptoms disappear, but in the cases with niche and where the X-ray examinations have taken place after the cure, the niche has not disappeared. I have not dared to believe, that a medical cure in pronounced ulcer of the lesser curvature could give good and lasting results and therefore I have generally let these patients be operated. Perhaps future investigations as to the lasting results will make me alter my opinion in this respect.

In the cases where an X-ray examination has been performed after the medical treatment, the spastic contraction in the great

curvature has nearly always been prevalent, although at times less pronounced. I believe, however, that it may be caused by a cicatrix, so that the ulcer after all may be healed. Has Dr. ÖHNELL any experience in this respect?

ÖHNELL. As Dr. PERMAN is not present, I shall in his stead venture to answer Prof. FABER's and Prof. PETRÉN's questions.

The nerves to the great curvature, corpus and sinus lie just close to the wall of the stomach whilst those to the pylorus, on the other hand, lie further out in the lesser omentum, generally about 1 cm. from the wall of the stomach.

Prof. FABER asked further if there in some of the cases had been air-bubbles in the niches. In 3 of the healed cases there were found. Only in one of these have I however considered myself justified in setting the diagnosis, penetrating ulcer. In this case, which I recently demonstrated, it was the great size of the niche and its long shape, which made this diagnosis seem probable. The air-bubble in itself does not, according to my experience, justify us in setting the diagnosis, penetration. I have a case, where there was a pronounced air-bubble over the niche, but where the post mortem a few days later showed that there had been an intermural ulcer. As to the incisure, it generally disappears from its former place in accordance with the disappearance of the niche. In some cases however, it remained and in a few it formed a permanent incisure. The persistent incisures may have been dissimilar, spastic as well as organic and combined. As Prof. HOLMGREN I have seen relapse with an ulcer in the same niche, but also I have seen relapse with an ulcer in another place than the former niche, so much so that in the place of the old niche no sign of niche was found.

Dr. BING presumed that an alteration of the contrast-meal might explain the disappearance of the niches. This may be ruled out, as in our examinations we generally use 400 gr. porridge with sulphate of baryum combined in a certain manner. Only exceptionally, contrast-meals of a different combination have been used. In such cases only liquids have been given, so as to increase the possibility of filling a possible stationary ulcer-crater.

With regard to Dr. BORGBJERG's question as to the age of the patients I wish to state, that the average age was 43.

It has grouped itself on the uneven decenniums, so that most of the patients have been between 30 and 59 years of age; only 3 were over 60. The disease has lasted from 1 month to 34 years. The periods of illness have been evenly divided between 1 or several years. On an average the patients have had digestive troubles for 8 years.

I cannot decisively answer Dr. BORGBJÆRG's questions as to there having been cases with a sharp, deep incisure in my series; I however think, that I have had some of these. At any rate the greater part of the incisures have been rather pronounced, at times only appearing as a more distinct drawing of the mucous membrane at the same height as the ulcer-niche.

Dr. BORGBJÆRG proposed that part of these big niches shown here should be incorrectly diagnosed diverticles. I suppose, that Dr. B. by this expression especially means such diverticles as DE QUERVAIN has described and called »functional diverticles of the stomach. I do not at all believe in the existence of such.

Dr. ÅKERLUND in Stockholm has described a case in appearance like QUERVAIN's, where the pathological anatomical examinations proved it to be a question of duodenal diverticle. For several reasons I look upon it as improbable, that in my cases of ulcer-niche there should be any question of incorrect diverticle diagnosis. On the other hand I believe that a diverticle — like a bend at the bottom of the niche may take place. I think that the pathological anatomical cause for ulcer-niches at times is a hardened ulcer-crater with firm walls, »unchangeable niche». But that at other times the bottom of the ulcer can yield to the interstomachal pressure and bend outward; or being adherent to other organs (which in comparison to the stomach are relatively fixed), can be drawn out to a greater extent than the ulcer-niche when at rest. According to my idea these features of »pulsion» and »traction» should be of rather great importance for the appearance of ulcer niches.

### Christen Lundsgaard. Studies on Cyanosis.

#### I.

There are as we know, different opinions as to what is the cause of cyanosis. In the manuals are mentioned such causes as: mixture of arterial and venous blood (Senac), stasis of the

veins (Morgagni), deformity of the capillary vessels (Grancher and others), polyglobuli (Vaquez), besides increased contents of carbonic acid in the blood or reduction of the quantity of oxygen; these latter causes are not connected with any special names; also an increased reduction of the hæmoglobin.

These explanations are no better than saying, that a hæmorrhagical ulcer, a toxic affect of the organism or a reduction in the quantity of hæmoglobin are the causes of anæmia. Here the cause of the symptom (the primary cause) is confounded with the circumstances under which the trouble appears (the secondary causes).

The object of the recarches, which I here wish to speak of, is in the first place to find the real (primary) cause of cyanosis. This has been quite as much a physiological problem as a clinical one. In the second place, I intend to explain the circumstances under which it, or the primary causes of it, appear. This has, in the true sense of the word, been a clinical problem.

It is a priori probable, that the primary cause of the cyanosis must be looked for in the blood, analogically with the circumstances in anæmia and contrary to those in icterus. It has been supposed, that cyanosis might occur through 3 changes in the blood, viz., 1) by increased contents of carbonic acid, 2) by reduced contents of oxygen, and 3) by increase of the non oxidised quantity of hæmoglobin.

Measuring of the contents of carbonic acid and oxygen<sup>1</sup> in the (venous) blood in about 100 persons, of whom some were cyanotic and others not, gave the following result:

1. There is no relation between cyanosis and the amount of carbonic acid in the (venous) blood.
2. Neither is there any relation between cyanosis and the absolute contents of oxygen in the (venous) blood.
3. But, on the other hand, there was proved to be an increase in the non oxidised quantity of hæmoglobin in the venous blood in cyanotic persons. In normal persons the non-

<sup>1</sup> The technique of the blood-test is described by the author in his former publications in »Journal of Biological Chemistry» (1918 vol. 33 no. 1 page 33—144) and in »Journal of Experimental Medicine» (1918 vol. 27 no. 2 page 179—247). For measuring the contents of carbonic acid and oxygen in the blood Van Slyke's method has been used (for carbonic acid in »Journ. of Biol. Chem. 1917, 30, 347 and for oxygen *ibid.* 33, page 127—133). For each analysis 1—2 ccm. blood has been used, which is taken from a vein of the arm without stasis, and is brought to the analytic apparatus protected from the air by paraffine-oil.



oxidised quantity of hæmoglobin is on an average 5.5 vol. %, <sup>1</sup> changing from 2 to 9 vol. %. In cyanotic cases were found amounts from 8 to 20 vol. %, without it being possible to find any parallelism between the extent of the cyanosis and the quantity of non-oxidised hæmoglobin.

## II.

The primary cause of the cyanosis, viz., increase of the reduced quantity of hæmoglobin <sup>2</sup> in the venous blood, which we thus have proved, may appear in two ways and under many circumstances.

Firstly, it may be caused by increased desoxidation of the blood in the capillary vessels, such as we have in slow circulation or in increased metabolism (labour). Secondly, a reduced oxidation of the lungs, as in certain lung- or heart-troubles, (pneumonia, persistent duct. Botalli etc.), or by breathing rarefied air (mountain-sickness).

A grouping of the examinations mentioned above and arranged, as to how according to the clinical results, the cyanosis appears, shows as follows.

In persons, where conditions for an increased desoxidation of the capillary vessels presumably were present, the cyanosis began only at a high amount of the quantity of reduced hæmoglobin in the venous blood, (about 13—14 vol. %). In these cases the cyanosis was generally little pronounced and local; the most frequent was acro-cyanosis.

In persons, where the clinical circumstances made it likely, that the oxidation in the lungs was deficient, there was cyanosis — mostly generalised and intense — at much lower amounts for the reduced hæmoglobin in the venous blood; these were so low, that they even might be below the (highest) normal amounts for persons at rest. This difference in the two groups gives us an explanation, as to where and how cyanosis is caused by the increased amount of reduced hæmoglobin in the blood, and at the same time it explains the absence of parallelism between the extent of the cyanosis and the contents

<sup>1</sup> The quantity of non-oxidised hæmoglobin is expressed by the figure, which marks the amount of oxygen in vol. %, which the blood must receive to be saturated.

<sup>2</sup> The question of the importance of the methæmoglobin is briefly mentioned in the main-essays. There is no test for the solution of it.



of the venous blood of non-oxidised hæmoglobin, which I mentioned in the first part.

### III.

The cyanotic colour is produced in the capillary system. Each little section plays the same part, if the distance from the surface is the same. But then the quantity of reduced hæmoglobin, that is to say, the non-oxidised hæmoglobin, is increased during the passage of the blood through the capillary vessels. We must therefore utilise the average-value of the quantity at the beginning and at the end, (that is to say, the average between the quantity of reduced hæmoglobin in arteriel and venous blood) compared with the extent of the cyanosis as we observe it.

In normal — not cyanotic persons<sup>1</sup> — the amount of reduced hæmoglobin in the first part of the capillary vessels is about 0, in the latter part it is about 5 vol. % of an average 2 to 3 vol. %. In the persons examined with increased desoxidation of the capillary vessels, the cyanosis begins at a contents of reduced hæmoglobin in the venous blood of about 13—14 vol. %. Of an average 6 to 7 vol. %. In persons with diminished oxidation of the lungs, cyanosis was on the other hand found at a contents of reduced hæmoglobin in the venous blood of about 8 vol. %. The contents of reduced hæmoglobin in the beginning of the capillary vessels, that is to say in the arteries, must here be supposed to be more than 0 vol. %, on account of the imperfect oxidation. More detailed information about these patients can only be obtained by puncture of the artery and this we did not think advisable to undertake. A similar condition may however appear in normal persons on breathing air with reduced contents of oxygen.

Such experiments were performed in this way: a normal person breathed into a spirometer, in which the contents of oxygen consequently were diminished.<sup>2</sup> At last it became so thin, that the person was universally cyanotic. At the beginning of the cyanosis we, in this experiment at the same time tested the venous blood and found the contents of the reduced hæmoglobin to be about 8 vol. %, and also the air in the lungs,

<sup>1</sup> See the above mentioned works.

<sup>2</sup> The carbonic acid was absorbed.

from which we calculated the quantity of the reduced hæmoglobin of the arteriel blood to be 5 or 6 vol. %. This just gives an average value of 6 or 7 vol. %.

On the basis of these experiments, it has thus been proved:

1) that cyanosis is caused by an increase in the amount of reduced hæmoglobin in the blood,

2) that there is a parallelism between the middle value of the amount of reduced hæmoglobin in the capillary system and the extent of the cyanosis,

3) that the threshold, that is to say the middle-value of the non oxidised hæmoglobin, at which the cyanosis appears, is 6 or 7 vol. %. The consequence of this is, that persons with hæmoglobin below 25—30 % cannot become cyanotic, which also the experiment showed,

4) that by measuring the amount of non-oxidised hæmoglobin in the venous blood in patients with cyanosis, we can draw important conclusions as to the degree of oxidation in the lungs; this is the more reduced, the more the amount of non-oxidised hæmoglobin in the venous blood is below 13—14 vol. %. Also in this way we can get information as to the effect of respiration of oxygen and venesection in cyanotic cases.

### *Diskussion:*

HAGEDORN. I do not quite understand how the quantity of oxyhemoglobin can be constant, the amount of reduced hemoglobine being increased, without the total amount of hemoglobine being increased. It seems to me, that there is no fixed limit for cyanosis in anæmia, as, even in extreme cases of anæmia we have the lived colour: cyanosis + anæmia.

CHR. GRAM. Asked the lecturer whether patients with anæmia (until 20 %) could not get cyanosis, as they could not reach the threshold-value of 7 vol. % reduced hæmoglobin; this has been proved by experiments I think, I have seen cyanosis in very anæmic patients (25 hæmoglobin),- however not in patients with pernicious anæmia. But as is not only erythrocytes, but blood, which is examined, we must, regarding the question of cyanosis, also think of serum which contains bile-colour and which is distinctly yellow. If cyanosis is produced in the capillary vessels only, this very colour, which is the

complementary to blue-may prevent the cyanosis from being observed.

RUBOW. I should like to be allowed to put a few questions to the lecturer. — What does Dr. L. understand by cyanosis, and does he think that his examinations are applicable to all forms, also to acro-cyanosis?

Furthermore, it has been difficult to comprehend how, in cyanosis we find the quantity of reduced hemoglobine increased in the venous blood, while the amount of oxygen is not diminished. Finally, it seems to me, that one cannot speak of pathogenesis, especially in heart-failure, when one does not know the relations of the arteriel blood.

LUNDGAARD. I wish to express my thanks to my colleagues, who have taken part in the present discussion. My answers to them are as follows, but in reversed order.

To Prof. GRAM I wish to say, that it is not only in cases of pernicious anemic patients which icterus where the hemoglobine is below 25%, that cyanosis cannot appear, but also in other cases.

Dr. RUBOW and Dr. HAGEDORN presumed that the cyanosis should be proportionate to the *absolute* amount of oxygen in the blood. This is also the case with the *same* patient, but not so when we compare the circumstances in different patients.

Dr. RUBOW moreover pointed out, that in cases of suffocation, the oxygen had quite disappeared. This is correct, but it can hardly be utilised as a proof. It would then be equally justifiable to consider the increased amount of carbonic acid in the blood in such cases.

The acro-cyanosis is produced by the same primary causes as the general cyanosis, but the manner in which it appears is no doubt different and only known in a few cases. I think, that we, on the basis of the proposed view as to appearance of cyanosis in the capillary system, we can get some, information as to the function of the lungs. This is, as we know, the more reduced the lower the reduced amount of hemoglobine is in the venous blood.

Finally, I wish to say to Dr. HAGEDORN, that we have many comparisons between van SLIKE's apparatus and others, for

instance HALDANE'S, and these must be looked upon as being most accurate. — Dr. HAGEDORN also wished to know, whether the absorbed amount of oxygen was measured during the inhalation-experiment with decreasing quantities of oxygen. This did not take place, as it was of no importance in the question of cyanosis.

## V. Ellermann. Contribution to the histology of pernicious anæmia.

It might perhaps be supposed that the microscopy of the pernicious anæmia has been treated exhaustively. This is however not the case, as the works which have appeared since the introduction of the principles of EHRLICH easily can be counted. Several of these even show the use of unreliable technique, and on the whole it seems that technical difficulties have checked the study of this disease.

The technique of EHRLICH was intended for dry preparations and could not freely be utilised in sections, as the fixing altered the affinities as well as the differentiation, and the alcohol-treatment damaged the colouring. According to my experiences all the present methods for granula-colouring are more or less unreliable. The only exception is the method mentioned by HELLY. On the basis of this method I have after many experiments succeeded in finding a satisfactory technique, the details of which I have explained elsewhere. (*Zeitschrift f. wissens. Mikroskopie* 1919.)

The macro- and microscopical results in pernicious anæmia are very uniform, almost monotonous. We find hyperplasia of the medulla, medullary deformation of different organs (the spleen, the lymphatic glands, the liver), fatty degeneration of the liver and heart, pigmentation in the organs and chronic gastritis.

With regard to the bone-marrow, the best known phenomenon is abnormality in the formation of red blood-corpuscles, the so-called megaloblastic degeneration, proved by EHRLICH and by him explained as a retrogradation to an embryonal state.

Later it has been proved that megaloblasts are not specific for pernicious anæmia, but may also be found in other types of anæmia, even under normal circumstances, but in a very



small number. It must however be pointed out, that there is no question of an isolated hyperplasia of erythroblasts, but there is at the same time hyperplasia as well of other marrow-cells. According to the predominance of one or the other specie, we speak of megaloblastic medulla, myeloblastic medulla, or myelocyte-medulla.

In the literary works on this subject there are but very few which show the use of modern technique. and it is strange to see, that MEYER and HEINEKE, who have written one of the best and most well-known works (1907) on this subject have been absolutely unsuccessful in the proving of neutrophile granula in sections.

I have a series of 12 cases of pernicious anæmia, which have been treated at the medical departments at Bispebjerg Hospital, Copenhagen from 1914—1918. Time does not allow me to go into the single cases, I must be content with looking at the changes in the cases as a whole.

#### *The medulla.* (Medulla of the femur.)

It was in all the cases a cellular marrow; there was an entire lack of adipose tissue or it was only present in small quantity. No increase of megacaryocytes. As to erythroblasts megoblasts were found in all cases. In some cases they were predominant, in others normoblasts and types in between these were most numerous. In all cases the strange large lymphoid marrow-cells were found. I use the signification »lymphoid» in a purely morphological sense, in the sense of »lymphocyte-like»; later on I shall speak more of the nature of these cells. In 5 of the cases they were found in great numbers and here they formed several solid strings which were very pronounced. In 3 of the cases they were in smaller quantities and in 4 their number was small. Myelocytes were always plentiful and the neutrophile were always predominant while there were fewer eosinophile. Furthermore polynuclear leucocytes, typical small lymphocytes, plasma-cells, »mast-cells», and macrofages generally filled with erythrocytes, were found. Off and on cells containing pigment and cells with refractive. blue globes.

It seems to me to be unpractical to signify the medulla according to the dominant species of cells, as the different types of cells are mixed and it may be difficult in a single case to decide which is the dominating. I think it natural to discern



between 2 types: the *hyperplastic* which is mostly like an ordinary hyperplasia and the *metaplastic* in which large lymphoid cells appear in great quantities, so that the appearance differs essentially from that of normal medulla. Megaloblasts are found in both types, but mostly in the latter. The 2 groups are not distinctly separated, but are connected with link types.

### *The spleen.*

In half of the cases its size was normal and in the other half there was a slight enlargement. While the normal weight is about 170—190 gr. it was in these cases found to be between 200—400 grm. A weight of 400 gr. (enlarged to the double) was found in 3 cases and appeared in 2 of these together with an infiltration with large lymphoid cells, while it in the 3:rd case partly was caused by an increase of stroma. There was no relation between the size of the spleen and the age of the patient, nor was there any relation between the size and the extent of the myeloid transformation. Thus there was only slight enlargement in the cases, where the myeloid transformation was most pronounced. The microscopy showed atrophy of the lymphatic follicles in all cases and absolute or relative increase of the pulpa-tissue. In this greater or smaller quantities of myelocytes were found, besides in many cases erythroblasts and large lymphoid cells. Furthermore there were different normal types of blood-cells and cells containing pigment.

### *The liver.*

It was pale yellow, not enlarged. In the microscope constant pigment was found in the liver-cells. In the half of the cases there was central accumulation of fat. Only in 2 cases a few myelocytes were found in the periportal fibrous tissue, but otherwise there was no myeloid transformation. Myelocytes, megaloblasts and lymphoid cells in the capillary vessels were very frequent.

### *The lymphatic glands.*

They were not enlarged, generally greyish, but in some cases all the lymphatic glands were found to be very red, they looked almost like the hæmolympathic glands. The microscopy

often showed a slight myeloid transformation, localised to the medulla-strings.

How are the lymphoid medulla-cells to be understood? The distinction of the different lymphoid types of cells is as we know one of the most difficult problems in hæmatology. This is also the case with regard to the medulla. The different opinions can be ascribed to 3 theories: The myeloblast-theory that of the original cell and the theory of the erythrogonie.

1) *The theory of the myeloblast.* H. HIRSCHFELD in 1898 showed transitions from ungranulated cells to myelocytes and he therefore supposed that the myelocytes had ungranulated prestages. The signification for these as myeloblasts is due to a work by NÆGELI from 1900. He finds myeloblasts in great numbers in the medulla in pernicious anæmia and in typhoid fever. His view was supported by SCHRIDDE's and HORWITZ' works. The theory of the myeloblast was soon admitted, evidently because it helped to fill a want. It contributed to a better understanding of the myeloid leucæmia, especially the acute types. With regard to the pernicious anæmia the most recent works are by MEYER, HEINEKE, ZIEGLER, NÆGELI, which call the large marrow-cells for myeloblasts. As we shall see later on, this cannot however be maintained.

2) *The theory of the original cell.* While PAPPENHEIM originally supposed the lymphatic cells (»lymphoidocytes») to be original cells of those in the blood, he now in his recent works thinks, that the lymphoblasts are different from the lymphoid marrow-cells, but that they can develop into myelocytes as well as into erythroblasts. A similar view is maintained by KLEIN, who signifies the myeloid original cell as »myelogonie».

3) *The theory of the erythrogonie.* This theory has been set up by HELLY in 1910. He proves that the large lymphoid marrow-cells are closely stuck together in groups like the megaloblasts, that they are mixed with these and show transition into these. On the other hand they have nothing to do with myelocytes, which are arranged in quite a different manner, and which show marks of division of the nucleus as a sign of independent propagation. Therefore HELLY looks upon the lymphoid cells as being a prestage of the megaloblasts, and he emphasizes that thus it is much easier to understand their

appearance in anæmic cases, than if they are looked upon as being undeveloped myelocytes (myeloblasts).

My examinations show the following: The lymphoid marrow-cells are generally big cells which measure up to  $20\ \mu$  in diameter. The nucleus is circular, slightly coloured. It contains 1—3 nucleoli, a faint net of linine and a few small chromatin-grains. The protoplasm is narrow, like an edging, very basophile. These cells are quite different from the lymphoblasts and lymphocytes, which with my method show a darker nucleus and clear protoplasm. Otherwise I can agree with HELLY'S views. The lymphatic marrow-cells are mixed with the groups of megaloblasts and here we see the transition type between the 2 species of cells. Very frequently mitosis are found in granulating myelocytes, as well as in the neutrophile as the eosinophile, and so far there is no need to suppose ungranulated prestages.

As a support for the theory of the erythrogonie I can furthermore mention the following circumstances:

1) *The relations of the lymphatic cells in other organs.* In contrast to the medulla, which is of a very complicated structure it is often easier to get an idea of the circumstances in other organs, especially of the liver and of the spleen. The lymphatic cells like the megaloblasts pass into the blood and amongst other places fix themselves in the venous spaces of the spleen. Here it is then possible in certain cases to find large lymphatic cells and megaloblasts together and among them transition-types; but there are no myelocytes. These are however found in the meshes of the pulpa-tissue.

2) *Characteristics of the mitoses.* Mitoses are often found in the big lymphatic cells and they are characterised by the achromatic figure showing itself very distinctly and by its peculiar shape. The »spindle» is very long and narrow, the top-angle is very small, about  $20^\circ$ .

But if we turn of the mitoses of the myelocytes, they are of quite a different type, more like the ordinary ones. The »spindle» is more faintly drawn and the top-angle is much bigger, about  $70^\circ$ .

On the other hand the megaloblasts show mitosis which very much resemble the lymphoid cells. *Thus the lymphoid cells have quite a peculiar type of mitosis, like that of the megaloblasts, but it is different from that of the myelocytes.*

In my opinion this in connection with the former-mentioned make it evident, that we must accept HELLY's theory: that the lymphoid marrowcells are erythrogonies.

The change in the erythropoiesis in pernicious anaemia is thus not restricted to the formation of megaloblasts, but in many cases there is further retrogradation, as there are formed inferior types without hæmoglobin.

### *The myeloid transformation of the organs.*

Here we must distinguish between intra- and extravascular deposits of cells. The intravascular deposit of myelocytes, megaloblasts and erythrogonies which one frequently finds, are no doubt due to the passing over of the marrow-cells into the circular system. From time to time propagation of the cells in the particular organ takes place and in such a case we can speak of a »colonisation». There are, as we know, different opinions about the histogenesis of the extravascular. myeloid infiltration.

My investigations do not permit me to judge whether the myelocytes are formed on the spot or whether they come from the medulla.

### *Pathogenetic questions.*

The question of change in the medulla being primary or secondary is old and controversial. It is now generally looked upon as being secondary. Purely anatomical examinations can not contribute to throw any light upon the subject. We only know little about the myeloid transformation of the organs. MEYER and HEINEKE think it due to a compensatorical hyperplasia. This is of course no explanation. It is natural to look upon the hyperplasia of the medulla and the myeloid transformation of the organs as co-ordinate phenomena, produced by the same cause. There may perhaps be a question of a kind of internal secretion, which also may be active under normal circumstances. But of the active substances we know nothing.

Further I shall only mention a few points regarding other troubles of the blood-forming organs. It is seen by the above, that we cannot use the designation myeloblasts for the large lymphoid marrow-cells in pernicious anaemia. But it cannot



be denied, that in certain types of leucæmia, especially in the acute, lymphoidocytes may appear, which might deserve the name of myeloblasts. But one should no doubt (and especially in cases with pronounced anæmia) consider the possibility of some of these cells being erythrogonies. With regard to the myelo blast HELLY already pointed out that a certain amount of cells supposed to be myeloblasts, in reality and more likely are erythrogonies.

Formerly I pointed out the likeness between the histological appearance in pernicious anæmia and myeloid leucæmia, which already MEYER and HEINEKE had found. As no facts have occurred in the question I shall not here enter into it, but I only wish to point out that the myeloid transformation in pernicious anæmia may be considerable. In one of my cases the sections of the spleen resembled medulla, so numerous were the myelocytes. In such cases it would be unjustified to abandon the diagnosis of pernicious anæmia. Also in the cases, where the big lymphatic cells, the erythrogonies, are especially numerous and proliferately lively in the spleen and liver, we must cling to this diagnosis. It seems that MEYER and HEINEKE have had to deal with similar cases and have been somewhat uncertain as to their views on them. At any rate it must be emphasized that in some cases of pernicious anæmia, intervascular accumulation of lymphoid cells (erythrogonies) may be found in different organs; a kind of »leucostasis», if you like.

### **Koppang. Complete heart-block with normal ventricular frequency (diphtheria).**

One of the most characteristic features of the complete interruption of the connection between the auricles and the ventricles — complete heart-block — is as we know this, that the ventricles establish their own, generally quite regular, rhythm, slow and independent of the auricles, while the auricles continue to contract themselves in the rhythm and frequency, which is directed from the sinus. The frequency of the slow beating ventricle varies within certain limits, but often it is at any rate seen, that the number of ventricular contractions per minute are about 30. Such are the circumstances as we



are wont to observe them clinically in our patients with complete heart-block, and from experimental pathology and physiology we know many successful experiments of producing complete dissociation between auricles and ventricles with the same dynamic effect. We must however notice, that the dissociation produced experimentally occurs through destruction of HISS bundle destructions here in other parts of the conductive system, for instance in TAWARA's node. are technically most difficult to perform.

Even if we take it for granted, that the complete dissociation between the auricles and the ventricles produces slow ventricular frequency, the experimental pathology and physiology is well aware that there are exceptions to this rule. If we for instance give cats or rabbits toxic doses of digitalis, not only heart-block occurs, but a ventricular frequency is as well produced which is not only not reduced, but which at times exceeds the frequency of the auricles.

In human beings with complete heart-block and which are treated with digitalis, there has in a very few cases been observed a relatively high ventricular automatism with ventricular contractions beyond 60. In patients who have not been treated with digitalis such a high degree of ventricular automatism has very rarely been proved.

I shall now take the liberty of demonstrating electrocardiographic curves from a case which I observed in 1918; the remarkable thing in my patient being not only the complete heart-block with the high degree of ventricular frequency, which is somewhat higher than the normal for this person, but also that the ventricular frequency on some days is quicker than that of the auricles.

The patient, a girl of 6, had formerly been perfectly well. On the 26th of May she caught diphteria, was admitted to Ullevaal Sykehus, Christiania, May 30th and died June 5th. Before her admittance to the hospital she had the usual symptoms from her throat-affection and repeated vomiting.

On admittance on the 6th day of illness she was without fever, but had the appearance of a grave diphteria. From this state the following is of interest: pulse 132. regular. Ictus cordis was found in and outside the mamilar line, first sound above apex was indistinct. The same day and the next she got 10,000 I. E. intervenous. The 9th day and the 10th she

again vomited. On the morning of the 11th day she was astonishingly pale, cyanotic lips, cold hands and feet and died in the course of 10 minutes. During the whole stay at the hospital her temperature was subnormal. The pulse was all the time weak, but perfectly regular and frequent. No changes in cor, except that the first indistinct sound was blowing; the blood-pressure was 65 and every day there were small quantities of albumen in the urine, but no urobilin.

Besides injections of serum, she alternately had coffeine, campher and adrenaline subcutaneously in relatively small doses. After certain deliberations, which I shall explain later on we avoided digitalis. From the p. m. I shall only mention the following, omitting what has no direct interest for our view of the case: Normal pericardium. The heart was enlarged and dilated; the dilation was of the right half of the heart, especially of the right ventricle. The muscles of the right felt very soft and limp with spots the size of a pin, which in some places looked like hæmorrhage of the muscular tissue and in others like hyperæmic stripes. The muscles of the left ventricle looked fairly normal. Diphteria-bacilli were of course found in the throat *intra vitam*. The microscopical examinations of the heart and especially those of the conductive system are not as yet accomplished.

I will now demonstrate my electrocardiographic curves; they were taken on the 7th, 9th and 10th day of illness; as mentioned before, the patient died on the 11th day.

During the taking of the curve, the patient was also lying on her back and each time the curves have been taken from the three usual leads. At the same time an ordinary pulse-curve has been taken, but this does not show anything except a quite regular pulse; it proved to be quite impossible to register the jugular pulse.

The first curve of the patient's heart was taken on the 7th day of illness. You will in the electrocardiogram (fig. 1) see, how the auricular contractions drop behind and cannot keep up with the contractions of the ventricle, which in the curve shows itself by the P. wave approaching the ventricular complex more and more; later on they are simultaneous, and then it is found again on the other side of the ventricular complex. This is seen even more distinctly on the diagram of the curve, which I have redrawn just below the electrocardiogram; the



top-row here indicates the auricular contractions, the bottom those of the ventricle. At the beginning of the curve the auricular contractions approach the ventricular complexes, then the auricular and ventricular contractions become simultaneous and later on the auricular contraction is found again behind the ventricular contraction. This means that in other words the ventricles contract themselves oftener during a certain space of time than the auricles. Measuring also shows that the ventricles contract themselves 119 times per minute while the auricles only contract themselves 110 times.

In judging of these values of frequency we must not forget that the pulse-frequency per minute in a girl of 6 (without fever) is about 100.

You will on the diagram notice that off and on, contractions of the ventricle take place without any preceding auricular contraction. The 3 first contractions of the ventricle might have occurred through conduction of the irritament from auriculars to ventricles; the 4th is seen to be a simultaneous contraction of auriculars and ventricles, but the 5th ventricular contraction has absolutely no preceding auricular contraction and must therefore necessarily arise automatically in the ventricles; it is well worth noticing that this contraction falls in exactly at the same time after the preceding ventricular contraction as do all the other ventricular contractions.

Further we note: In the row of the ventricular contractions, the figures indicate the distances between the contractions in mm., and 1 mm. again corresponds in time to 0.025"; the difference between these distances is nowhere greater than 1 mm., which shows, that the difference of the pulse-periods in no place exceeds 0.025". The ventricular contractions are in other words almost quite regular. The circumstances are quite different with regard to the auriculars; here the greatest distance on the diagram is 27 mm. and the smallest is 21 mm. Thus the auriculars contract themselves irregularly with a difference in time between each single auricular contraction of 0.15". Now this is as irregularity generally speaking a light degree of irregularity, but so as to comprehend the curve it must be judged according to the almost quite regular ventricular action.

With these circumstances present, together with my former proof of certainly automatical ventricular contractions and their



place in the curve, the reading of the curve as a complete dissociation between the auriculars and ventricles is sure enough.

The curve taken on the 9th day of illness shows like the former a complete auricular-ventricular block, but there is this difference between the latter and the former curve viz. that in the latter the auricles contract themselves quicker than the ventricles, respectively 115 and 94 times per minute.

The last curve was taken on the 10th day, the day before the patient died. The complete dissociation is still present and the ventricular contractions are as in the first curve quicker than those of the auriculars, respectively 90 and 86 times per minute. The curve demonstrated has thus for the present shown us a complete dissociation between auriculars and ventricles; but in spite of this the ventricular contractions are quicker than normally, and on some days they are even quicker than the auriculars.

It would be most interesting if our anatomical and physiological knowledge was able to explain this peculiar circumstance.

From an anatomical point specific muscular system of the heart or the conductive system, which in this connection is of interest to us, is far from clearly set out and the part of the conductive system between the sinus and TAWARA's node is especially subject to doubt and uncertainty; but as it is just this part of the system which may be of importance in the explanation of the curves I shall briefly mention the main-points here. — After WENCHEBACH had taken polygraphic curves, which showed a block of the connection between sinus and the auriculars he examined the transition from the sinus to the auricular and proved that these two were combined by a narrow strip of muscles, and SCHÖNBERG found pathological changes in these muscles, which were to be the pathological-anatomical proof of the sino-auricular block. The circumstances are however not so simple, since we now know that WENCHEBACH's bundle is not the only connection between the sinus and the auricle. On the contrary several scientists (KEITH, FLACK, KOCH and others) have found, that there are several fibres from the sinus node to the surrounding auricular muscles, and these fibres gradually pass over into the auricular fibres, the cross-stripes becoming more and more distinct.



THOREL is with his most interesting observations in direct opposition to this view of the connection between sinus and the auricular; if his observations prove to be correct, they may be of importance for the comprehension of certain cardiac troubles. THOREL thinks, that the sinus node only is connected with the auricular muscles by certain fibres of the same type as those of PURKINJE, imbedded in fibrous tissue. Furthermore I wish to emphasize that he in a serie of sections one thinks he has found at any rate one such bundle of PURKINJE's fibres, which directly connects the sinus node to that of TAWARA, and which runs in the septum between both auriculars, thus avoiding the real auricular wall.

TAWARA has himself shown that the auriculo-ventricular node also is connected with the auricular muscles. These anatomical discoveries are still being discussed but we are however justified in counting on, there being specific conductive fibres between the sinus and the auricles and between the auricles and TAWARA's node, which may become the centre for pathological processes, which in certain circumstances may lead to partial or complete block of the connection.

Before returning to my curve, I must also briefly mention the automatical centres of the heart and their degree of automatism grade. Experimental physiology has shown that the heart is rich in places with capacity for producing irritament; places which under certain circumstances may come into automatical activity. Firstly, the region which encloses the KEITH-FLACK node, the sinus region, possesses great capacity for producing irritament, and thus it has conditions for a high degree of automatical activity; TAWARA's node also has a relatively great capacity for producing irritament, while on the other hand irritament-producing places below TAWARA's node in the HISS bundle and below it have less capacity for producing irritament, the less the further the place is from TAWARA's node. In the auriculars there has on the other hand been proved several, but not distinctly limited places with relatively great capacity for production of irritament; experimentally it can be proved, that the automatically beating auriculars contract themselves much quicker than the automatically beating ventricles. Such are the circumstances roughly speaking generally, but an automatical centre may in different manners be affected either in the one way or the other. Thus a heating

of the centre will increase the grade of the automatism and a cooling down will reduce it. The frequency of the automatically working ventricles may temporarily be increased by irritation of the accelerant nerve. It is well worth noticing that different medicaments in no small degree may increase the frequency of the automatically beating ventricles; this, v. TABORA has proved, is the case with regard to digitalis, and amongst others it was for this reason that we did not give our patient digitalis. In a paper published by VON EGMOND this circumstance has been examined with regard to other heart medicaments; he has found, that strophantine increases the grade of automatism, adrenaline increases it slightly; coffeine, campher and atropine have no influence on the frequency.

Enlightened by these anatomical and physiological remarks I shall try to find an explanation to my curve.

So as to explain the high grade of automatism I must look for the interruption of the connection above an automatical centre of high value, which must be *above* the HISS bundle. In all probability we have such a centre in TAWARA's node, so that I presume that the disconnection is to be looked for just above this. According to anatomical and physiological circumstances this should be possible. Of course we cannot for certain know anything about the absolute grade of automatism in the different automatical centres in human beings, so that we must have resource to experiences from experiments with animals. MAGNUS ALSLEBEN has in the heart of a rabbit gradually removed the auriculars without diminished ventricular frequency; only after a cut into the HISS bundle the slow ventricular rhythm appeared. I do not of course venture to draw any certain conclusions from this as to the circumstances in human beings, but it is at any rate a small support for the view of the high grade of automatism in TAWARA's node.

Another peculiar circumstance demands an explanation. As I mentioned before there are in the curve more ventricular than auricular contractions. This does certainly not mean that the automatical centre, which is responsible for the ventricular contractions, has a higher grade of automatism than the sinus, which directs the frequency of the auricles. The presupposition that the sinus has the highest grade of au-

tomatism must form the explanation of the curve. If we now imagine that the sinus has at any rate the same grade of automatism as TAWARA's node, circumstances appear which are made clear in the lowest diagram. The times for the producing of irritament in the sinus region are marked in the top row; in the 2nd row are the auricular contractions and in the last the ventricular contractions. In the two first rows we then see, that the interval between the time for producing irritament in the sinus region and the auricular contractions becomes greater and greater for every contraction, until at last the auricular contractions stop; the conductive capacity is exhausted; only after a long pause the capacity is reestablished and the same thing repeats itself. Even if now the sinus node's capacity for producing irritament is greater than that of TAWARA, this result will be the same. Thus the appearance is that, which we know so well from the partial heart-block, and it is my opinion, that the relatively few auricular contractions can be explained as being due to a partial sino-auricular block.

Objections may however be made to the constructed regular times for production of irritament in the sinus region, as this certainly very rarely occurs so regularly in a child, as I have marked it on the diagram. I can nevertheless also in another way prove the probability of there here being a question of block, as this partial block becomes a complete sino-auricular block. The electrocardiogram from the 7th day everywhere shows positive P. waves, while the electrocardiogram from the 10th day everywhere shows negative P. waves.

Before concluding these deliberations on the curve demonstrated, I will not omit remarking that the curve very well support THOREL's assertion of a direct connection from the sinus node to that of TAWARA. The irritament of the sinus would then schematically follow the dotted lines and be a very plausible cause for the high ventricular frequency. Whether this be so, or whether TAWARA's node has the high grade of automatism, which I have ascribed to it must rest, in any case it is of no vital importance for the comprehension of the curve.

Thus I conclude, that the explanation of the high ventricular automatism and the relatively slow auricular frequency — by the aid of anatomical and physiological facts — is this, that there has been a question of a complete block above TAWARA's

node and a partial — later on — a complete sino-auricular block.

(All these curves are formerly reproduce in my paper on »Elektrokardiografiske undersökkelser av Difteripatienter»).

### **Einar Langfeldt: Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes.**

(Published in Acta medica scand. Vol. LIII. Fasc. 1. 1920.)

### **Folke Lindstedt. Contribution to the knowledge of the pathogenesis of sciatica.**

A couple of years ago I had the opportunity of observing a case of sciatica, which had formerly been suffering from an inflammatory flat foot. The circumstances of this case were such, that I was induced to think, that the sciatica might be a trouble analogical with the inflammatory flat foot, that is to say it had been caused by static changes.

This was the starting-point for investigations, which I have undertaken during the last year and of which I will here give a short account. For reasons, which I will mention shortly, the aim of these investigations was to a great extent to obtain knowledge of the noteworthy changes, localised to the lower extremities or to the back, the pelvis and its surroundings, which might be found either in the history of the cases or by examining the patients.

From this point of view I have examined a series of 100 cases of sciatica. They have all been systematically collected from the principal hospitals in Stockholm and are composed of *all* the cases, which have been treated at the hospitals in question under the diagnosis of sciatica and which I have had the opportunity of examining. By taking the hospital diagnosis for granted, the subjectivity in the selection of the sciatica-cases has been avoided.

The result of the investigations was, that in no less than in 91 of the 100 cases noteworthy and important changes of the above mentioned type and localisation were found. Amongst them there were 14 with serious troubles of the knee-joint;



in 12 cases the history of the case showed rheumatic arthritis; in 11 there were troubles of the hip-joint; in 8 considerable varices and in 8 cases there were affections of the spine in the shape of spondylitis deformans, fracture and organic deformities; in 8 cases a pronounced flat foot was found; in 5 cases there were pronounced traumatic injuries of the foot; in 4 cases a high degree of slackness of the knee-joint with genu recurvatum. Furthermore there were tumors, salpingitis, fracture of the femur, a pronounced genu valgum, foot-deformities and constitutional static weakness etc. In 7 cases the affections were of gonorrhoeic origin.

With regard to these troubles I wish to point out, that the history of the cases showed that they were in no wise slight, the greater part of them have been serious and conspicuous. Time does however not permit me to go further into the details of each case, therefore with regard to these as well as with regard to the further development of my views mentioned below, I will refer you to a more detailed paper on sciatica which will soon be published.<sup>1</sup> I will only here as an example out of my series demonstrate in slides 6 cases, in which the disturbances in question distinctly may be seen.

Case 1. The photo shows a woman of 44 with an enormous hernia after a serious appendectomy performed 9 years ago. The patient who on being examined showed sciatica of the right side, had after the operation suffered from lumbago, and long before the sciatica appeared she had felt weak in the right lower limb and pains which she associated with the very troublesome hernia.

Case 2. On the photo we see a swelling of the part around the right knee-joint, besides an outward rotation of the leg on the same side. The trouble comes from a serious intraarticular fracture of the knee-joint 20 years ago. The patient who had sciatica of the right side, had for the last 10 years been suffering from »rheumatism» with pain and stiffness in the surroundings of the injured knee-joint, besides for the last 5 years having suffered from returning attacks of lumbago localised to the right side.

Case 3. A woman of 23 with pronounced genu recurvatum bilat. præcip. sin. The patient who suffered from serious

<sup>1</sup> Acta medica scand. Vol. LIII. Fasc. III. 1919.



sciatica sin. (with atrophy) had for 3 years had trouble in the gluteal region on the same side, and about a year ago she was treated for 10 weeks for sciatica in the same limb. It is noteworthy that the patient in spite of the serious character of her anomaly, was not aware of it; and this is by the way the case with the 3 other patients, where the same anomaly was found.

Case 4. A girl of 16 with pronounced pes plano-valgus sin. and typical sciatica on the same side. For a long while there had been symptoms of insufficiency in the foot and tiredness of the whole lower limb; 3 years ago she had kept her bed a week for pains in the left foot and knee.

Case 5. A waiter of 59 with considerable edeformity of both feet: pes varus and hallux valgus bilat. From his youth his feet have troubled him, the left foot always being the worst. 35 years ago he kept his bed for pains in the left leg, 10 years ago he had sciatica of the left side and now he has again very serious sciatica on the same side (atrophy).

Case 6. A man of 41 with pronounced varices anticurvus sin. and typical sciatica of the same side. Formerly he felt no other inconvenience from the affliction than a feeling of fatigue in the limb.

The question, which we now, with regard to the disturbances found in the 91 cases out of 100, must ask, is naturally this: Is the appearance of these disturbances in patients with sciatica due to accidental coincidences or not? For many reasons I can decidedly answer this question in the negative.

First of all, the disturbances in question, especially those belonging to certain groups, such as afflictions of the knee-joint, polyarthritides, varicose veins and flat foot are too numerous to be explained as merely accidental, and besides this these afflictions are for a great part of a special, noteworthy and relatively rare type. Furthermore the disturbances when one-sided, have always been localised to the same side as the sciatica. If we take into consideration the previous attacks of sciatica, lumbago or sciatic-like pains and the long periods of so-called muscular rheumatism as well as the feeling of weariness which often is found in the limb, in the gluteal part, or in the back of the afflicted side, they are in time and degree consistent with the course of the illness. Finally these disturbances are for a great part those

which, according to medical record, experience from long ago has associated with symptoms of sciatica, be it that they are called »genuine sciatica», »secondary sciatica» or only »sciatic-like symptoms». I consider it quite obvious that in reality, from a symptomatological point of view whether there, is no strict limit between these stages.

According to my idea the troubles in question are decidedly of ethiological importance for the origin of sciatica. The question is only, in what way? Part of the disturbances are evidently such, that the consequences which they are most likely to produce, are merely static. But nearly all the disturbances in question might in reality be supposed to involve similar consequences. Difficulty in walking may occur also with changes localised to the back or the pelvis, and besides this the change need not necessarily directly bring about a static insufficiency; this may also occur indirectly, as the change being either painful or troublesome gives rise to constrained positions and the like. In the changes which are mentioned here it is likely, generally speaking, to suppose that the soreness and the pain, or the so-called myitica symptoms, may have occurred through the static changes in all the muscles, which are used when walking; that is especially in those of the calf, the thigh, those of the buttock and above all in the muscles of the lumbar region.

The connection between the state of fatigue and the neuralgic attacks may be this, that on account of the fatigue and as a result of the amount of irritation pain occurs, which at a certain degree of irritation, particularly in neuralgic persons *irradiates* into the regions of the nerves. According to the localisation this irradiation may have the character of sciatica, sciatica-like pains, lumbago or eventually even of so-called inflammatory flat foot. It is however evident, that chronic states of irritation which produce pain, can not only occur indirectly in consequence of muscular fatigue, but also can be produced directly, that is, by certain changes, which for instance like gonorrh. or rheumatic polyarthritis produce pain. Experience also shows that just such troubles are of especial importance for the appearance of sciatica (compare the term »gonorrhoeic sciatica»).

According to this view sciatic neuralgia as regard to its pathogenesis is analogical with other irradiating or reflected

neuralgias. As an example of these I will mention partly the type of neuralgia of the trigemini which in presbyopia and the like may arise as a result of muscular fatigue in the accomodating muscle, partly also other types of trigeminus-neuralgia which may occur from peripheric, painful troubles such as for instance tooth-ache.

A striking analogy between sciatica and the so-called »professional»-neuralgias is found partly as regards the ethiological importance of the strained muscular function and partly also as regards the circumstance that in both cases neuralgic symptoms are found, which often without any distinct limit pass into neuritic symptoms.

According to this sciatica, for the most cases, should be secondary to organic changes which as a rule are traceable; the effect of these changes must however be supposed to be of peripheric and functional nature, but this need not contradict that, not only a symptom of irritation, but also secondarily a paralysation, may appear on account of the irritations of the nervous system.

#### *Discussion:*

ÖHNELL. I am not quite convinced by Dr. L's lecture. There are especially 2 points in it, which to me seem weak.

By just accepting the respective hospital-diagnoses, the lecturer certainly avoids the subjective moment in the special diagnosis, but on the other hand he risks getting a very heterogeneous series of cases. I suppose, that the lecturer has had a great number of patients whom different physicians have deemed to be suffering from symptomatical sciatica, and others where the diagnosis sciatica has rather been a signification of a certain painful symptom with another illness, than a sign of pronounced idiopatical sciatica.

The second objection is this, that Dr. L. among the illnesses accompanying sciatica and which should be of ethiological importance, may have reckoned with illnesses which he by chance has found in his patients. The circumstance, that part of these diseases are very usual, points to this having been the case; I only wish to mention cases as: pes planus, varicose veins, and hallux valgus.

LINDSTEDT. As to Dr. ÖHNELL's remarks about my patients with sciatica, I admit that he is right in his supposition, that in my series of cases I have included all the patients, which have been treated at the hospitals for sciatica, they may have been of primary or secondary nature. The object of my researches was just to show that sciatica nearly always is secondary.

Dr. ÖHNELL mentioned that several of the changes in my sciatica cases were quite usual and must be looked upon as being casual. From circumstances, which I have already pointed out, I do not think this is so. My attention has been especially keen on this point, and I have come to exactly the opposite conclusion. I have moreover examined more than 500 conscripts and have thus followed all the changes, which could occur. These examinations were not undertaken with regard to sciatica but in regard to lumbago; this latter, according to our ideas, is from an etiological point of view equivalent to sciatica. I have in this manner attained several interesting results, but time does not allow me any further mention of them. I will only add that the results seem in every way to support the opinions on sciatica here suggested.

### **L. Dedichen. The influence of physical effort on the heart.**

The question of physical effort on the heart has especially in 2 respects given rise to discussion: 1) Can a single maximum vigorous effort, »an overexertion» cause a previously sound heart to be dilated? and 2) The effect of the constant »chronic» physical strain, hypertrophy of work and its results.

The authors who formerly have studied this subject have attained rather diverging results, especially with regard to the first question, nor are the experiences as to the effects which the exertions of the Great War have had upon the heart concordant.

The difficulty is of course in the first place this, that we cannot with certainty decide whether the heart in each single case has been sound beforehand. By the examinations which will be communicated in the first part of this paper, we may perhaps hope in time to answer this with greater certainty.



Sport touches both in single contest and in the training the 2 above mentioned points. The sportsmen which the examinations comprise viz., the competitors in the 50 km. race at Holmen Kollen, have now for several years before the race sent in information as to health, former participation in sports-competition etc., and they are furthermore medically examined both before and after the race. As a great number of these competitors come back year after year, the physicians who examine them gradually get a personal knowledge of them, which with rather great certainty may enable them to form an opinion of each single man's heart. It must be pointed out that the examinations especially aim at the tardive results of the sport, and that this is only a preliminary communication.

Already since 1883 the competitors in the above mentioned race have been medically examined, but since 1914 this has been done systematically by Prof. P. F. Holst with the assistance of a number of physicians.

The competitors are examined before and after the race and weight and height are taken down; the apex-beat, the cardiac-dullness and heart-sounds, the pulse, the blood-pressure and the urine are controlled; the chest-measurements have been taken of some and also a note made of their vital capacity. Furthermore it is put down if, after the race, there is anything to remark, such as cyanosis, or whether the man looks especially exhausted or overexerted. The results are every year entered into each man's sport's-roll and these reports will be kept up in coming years.

Besides this, there has, to all the competitors in the races from 1914—1918 incl., been sent a series of questions, so as to find out if there in any case has occurred illnesses which might be associated with the performing of sport.

In heart-examination<sup>1</sup> we have had to content ourselves with the ordinary methods, as we have no Xray apparatus at our disposal. Some have however been orthodiographed later on. Pulse-curves have been taken partly on the spot, partly later and jugular tracings and electrocardiogrammes have also been taken.

---

<sup>1</sup> This has been performed by Prof. HOLST, Dr. med. MOTZFELDT and the author: besides this Prof. TORUP, Dr. med. HØST, MELBYE, KOPPANG, LANGFELDT, SALVESEN, KNUD NICOLAISEN, BOCKMANN and LEEGAARD have assisted.



In some of the competitors signs of hypertrophy were found, which I shall return to later. The results may briefly be summed up as follows: Of 226 competitors 8 showed an outward displacement of the apex-beat after the race, and in the 2 the cardiac dullness had increased in on to the sternum. In 30 there was a distinct inward displacement of the apex-beat after the race (the apex was before the race marked by a vertical strip of plaster); and some, in which the apex was not distinct before the race, showed it distinctly afterwards and then always inside the mammillary line. When in the course of 6 years an outward displacement of the apex has been found 8 times, it cannot, according to what has been found elsewhere where orthodiagrammes were traced with certainty, be looked upon as a dilatation; we have at any rate not in these 8 cases observed any sign of cardiac failure, their condition has been quite as good as the others. We cannot however exclude the possibility of a quick, temporary dilatation such as BECK has described (of a few minutes duration), as the competitors were examined some minutes after their arrival from the race. In order to find out whether any of those who fell out during the race may have had an acute dilatation (such as hinted by MORITZ and DIETLEN) we have sent a series of questions to them all as to their reason for giving it up, but we have as yet no information in this respect. As to the pulse: some had before the race rather a high pulse, probably from nervousness; it even happened that the pulse was slower after the race than before. Others, and these were often among the best had bradycardi. The quickening of the pulse after the race was generally moderate, the highest was 148 (as mentioned before, some minutes after the arrival). The pulse was often soft and the pulse-curves partly showed dicrote pulse. The jugular tracings and the electrocardiogrammes are as yet too few to allow of any certain conclusions.

Some runners were distinctly cyanotic after the race or extraordinarily pale, sometimes the pulse was at the same time small, without any other physical changes, but generally the cyanotic cases have expressly been put down as being in good condition. During the latter part of the race, the competitors often suffer from cold; in some of the most fatigued the temperature was taken; it had not decreased and

only increased a few tenths (up to  $38^{\circ}$  in rectum). Cyanosis and paleness disappeared quickly after the taking of food.

The blood-pressure was before the race in a few cases a little increased (up to 160 mm. hg. systolis pressure); at times there were also signs of cardiac hypertrophy but no albuminuria. This was for instance the case with the man who for the last 2 years came in as no. 1. After the race the blood-pressure had in a single case increased 10 mm., in a few it was unchanged, otherwise it had always decreased until 75—80 mm. There were however only a few who after the race showed subnormal figures down to 50 mm. and in which the general state of health was irreproachable. A runner, who fainted during the examination and who the following year showed considerable decrease in blood-pressure and hæmaturia after the race, was suffering from renal calculus. Runners with remarkably low blood-pressure after the race will be examined again.

*The urine* was before the race in a few cases found to contain albumen without any sign of nephritis (orthostatic or on account of training?). After the race the urine generally contains more or less albumen, up to a few ‰ and with really granular and hyaline cylinders, partly also with blood-corpuscles; hæmaturia only in one case (see above). Cylinders were also found in a few cases without albumenuria. Urobilin was constant after the race (before the race only faintly positive in 2). Traces of acetone in 2, otherwise negative. All the runners decreased in weight (up to 4 kg.); as they were weighed dressed, the decrease in weight is in reality bigger (perspiration in the clothes).

As to chest-measurments and vital capacity it is noteworthy that the partakers who had good proportions between height and weight with big chest-measurements and with great vital capacity were the best as to time. Thus all the best, weighed 400-470 gr. per cm. height, the 7 first in one race had chest-measurements of 90—97 cm. and a vital capacity of 4200—5100 cm<sup>3</sup>. All these were more than 24 years old (all competitors must be 20 years old).

Briefly, the result of the examinations which hitherto have been performed points to no direct injurious effects especially of the heart in healthy young men more than 20 years old, from this great exertion.

So as to get an idea of the direct effects, a series of questions has been sent out to all the competitors of the last 5 years in the 50 km. race run; besides this we have commenced to examine the runners between the races. These examinations have as yet not brought forth any case of illness which might be associated with this sport.

Cardiac hypertrophy, stethoscopically determined, has been found in 50 cases—13,8 % out of 361. In comparison with these I shall mention the results of some examinations<sup>1</sup> on men who earned their living by physical labour. Among all these at Prof. HOLST's department at Rikshospitalet from 1899—1916, 735 in all, clinical signs of cardiac hypertrophy were found in 38 = 5 % (without any simultaneous signs of cardiac disease, nephritis or arterio-sclerosis). If we only reckon with heavy employments we find cardiac hypertrophy in 36 out of 459 = 8 %, in the remaining 276 with no heavy employment only 2 = 0,7 %. If we only count patients without chronic wasting diseases (cancer, tuberculosis etc.) hypertrophy is found in a little more than 9 %. Furthermore 210 dock-labourers in full swing have been examined. In these (under the same conditions as the above), hypertrophy was found in 12 %. In our ski-runners it was as mentioned found in 13,9 %.

At the same time the p. m. results in workmen were examined. Among 105 p. ms. from Prof. HOLST's department, hypertrophy was found in 25 %, in purely heavy employments in 33 %, among the lighter employments in 14 %. In 83 other p. ms. of hard-working from The Pathological-Anatomical Institute (Prof. HARBITZ) hypertrophy was found in 33,7 %. If we reckon all hard-working in one we get hypertrophy in 33,8 %, and if we to this only add cases without chronic wasting diseases we get hypertrophy in 53,6 %. In the clinical series of cases, as well as in the examination of the ski-runners I have reckoned the cases where the apex-beat was found in or outside the mammillary line in the 5th intercostal space or further down. In the p. m. results I have reckoned the cases, where either the p. m. expressly indicated a cardiac hypertrophy or where there was decided disproportion between the weight of the body and that of the heart.

---

<sup>1</sup> Dr THORKILDSEN has in these examinations rendered great and valuable services.

Thus cardiac hypertrophy in ski-runners seems to be quite as frequent as in hard-working labourers. It is considered that such a hypertrophy sooner or later will give rise to cardiac insufficiency. It is at any rate doubtful whether this is the case with sportsmen. JUNDELL's<sup>1</sup> examinations point to this, also WENCHEBACH's and KAUFMANN's<sup>2</sup> experiences from the war. The following observation also points in this direction: A cardiac hypertrophy was stethoscopically and orthodiodiographically proved in one of our ski-runners; However, after having refrained from taking part in this sport for some years normal conditions set in. Probably the cardiac hypertrophy is in these cases not the result of a series of acute dilatations but a physiological hypertrophy of a harder working muscle, a hypertrophy which, when it, as with the ski-runners, only exists a relatively short time again disappears without any consequence, when the increased claim to the muscle ceases.

For the present the result of our examinations is this, that the ski-sport as practised with us, neither directly nor later on gives rise to any injurious cardiac effects.

### **Sven Zandén. The secretion of ammonia and amino-acids in tuberculosis.**

(A contribution to the diagnosis of the fatty and amyloid degeneration of the liver.)

Ever since FRÆRICH in 1850 found leucin and tyrosin in the urine in acute yellow atrophy of the liver and in phosphorous-poisoning, the connection between amino-acid and diseases of the liver have passed into the ordinary clinical knowledge. The qualitative proof of amino-acid in the urine did however not become of any consequence, as EMDEN and REESE with others in the beginning of 1900 succeeded in proving that even urine from healthy persons contains amino-acid. It then seemed natural to suppose that the amino-aciduria was increased in liver-affections, and as we by SØRENSEN's titration with formalin have got a practicable method of information, this ques-

<sup>1</sup> Nord. med. Arkiv. 1913.

<sup>2</sup> Kongress für innere Medicin. Warschau 1916.



tion has been put forward in several clinical and physiological papers, without hitherto having attained any final answer.

The most physiologists certainly seem to agree, that there is a causal connection between the function of the liver and the quantity of amino-acid in the urine, but there is no lack of authors who quite deny this connection. FISCHLER has thus for instance in dogs with Eck's fistula not found any increase of the amino-aciduria and through his examinations he comes to the result that the liver has no regulating influence on the secretion of the amino-acid.<sup>1</sup>

Even in the clinical works we meet with contradictory statements. Some authors have found a pathological amino-aciduria in diseases of the liver, others have not been able to confirm this, but have found an increase with diabetes, diseases with fever or cachexia. With regard to the consistency of the food and the quantity of liquid the statements vary. What is now the cause of these different results?

As to the physiology it is especially due to the different arrangement of experiments and combined with this, the different views as to the results. FISCHLER has for instance pointed out that the liver-poisons, which the physiologists utilise in their experiments for the production of liver-troubles, not only produce a degeneration of the liver-cells, but also at the same time an increased supply of products containing N. to the liver. This increased transposition of albumen should according to FISCHLER be the cause of the high amino-acid values in these experiments.

The most important causes for the different statements in the clinical works might amongst other things be due to the different modifications of the method, and also to there not always having been taken regard to eventual liver-complaints in the diseases, where an increase of the amino-aciduria has been proved. The diseases of the liver which have been selected as objects of study are essentially cirrhosis. The diffuse parenchymatous liver-troubles, from which one might expect the most distinct deviation in the function of the liver, have hitherto been but little examined.

So as to get a more secure theoretical basis on which to build the experiments with diagnostic functional liver-tests, I

---

<sup>1</sup> Physiologie und Pathologie der Leber. 1916. pg. 80.

deemed it necessary to perform more thorough clinical examinations on the amino-aciduria in different diseases with special regard to the pathological-anatomical state of the liver. Besides this it was important to decide what a slightly differing diet and differing supply of liquid meant for the secretion of amino-acid.

The first question was this: Whether only an increased toxic decomposition of albumen may, as FISCHLER thinks, cause an increase of the amino-aciduria or whether an injury of the liver-cells is necessary for producing this? It seemed to me, that it would be easier to throw a light upon this question by a systematical examination of the amino-aciduria in tuberculosis of the lungs than by experimenting with animals.

In advanced cases of tuberculosis of the lungs there is increased transposition of albumen and increased toxic decomposition of the albumen of the body. This is especially so with cavernous consumptives in the time nearest death. In the greater part of these cases there came complications from the liver in the shape of fatty- or amyloid-degeneration; in other cases the p. m. showed normal liver. By examining a number of cases of tuberculosis of the lungs just before death and comparing the values of amino-acid as to the possibilities of finding a pathological-anatomical change of the liver, I should get an answer to my question. If an increase of the amino-acids only is found in cases with liver-complications, there ought to be a possibility of diagnosing more serious liver-complications.

Finally, I looked upon it as being quite probable, that one of the causes for the tubercular organisms, need of calories, might be looked for in an eventual increase of the amino-aciduria. PLECH thinks that the urine from advanced cases of tuberculosis of the lungs contains intermediate products of metabolism.

Besides some 20 odd examinations in healthy persons and some determinations in different diseases and with different diet, which are not concluded yet, I have examined 50 cases of consumption, where I have had the opportunity of comparing the values of the amino-acid just before death with the pathological-anatomical changes. Generally I have made the determinations 3 days running on the food and the urine for 24 hours, while the patients were on a mixed uniform diet. Be-

sides amino-acid—N. which I have determined according to SÖRENSEN's method of titration with formalin, I have determined total-amount of N. according to KJELLDahl and ammoniac—N. according to FOLIN. The figures mentioned below are thus the result of 3 determinations expressed in per centage of the total amount of N.

In 20 healthy persons I found the value varying between 1,4—2,5 % or 2,04 % on average.

In 13 quickly advancing cases of consumption with high fever there was in the p. m. no sign of any special macroscopical changes of the liver. The values of amino-acid varied shortly before death between 1,7—3 % or on an average 2,37 % of the total amount of N.

In 36 of the examined cases the p. m. proved more or less pronounced disturbances of the liver in the shape of fatty or amyloid degeneration.

Corresponding figures for the secretion of amino-acid varied between 3,2—7,9 %. The average figure for these 36 cases with pathological-anatomical changes of the liver was 4,36 %.

It is thus from these examinations seen, that cases of consumption with pronounced diffuse degeneration of the liver have an increased per centage of secretion of amino-acid, compared with the circumstances in healthy persons and with cases of tuberculosis without disturbances of the liver. I shall not here enter further into the question, whether there might be other causes to explain the pathological amino-aciduria. Judging from a comparison between my cases, it does not however seem that neither disturbances of the kidneys nor fever are of any importance. The only distinction between the 2 groups of these 50 cases of consumption is, that the one at the p. m. showed no complications of the liver, while the other group contained cases with serious pathological-anatomical changes of the liver. One might thus be justified in putting the increase of the amino-aciduria, which generally occurs in the latter group, into causal connection with these changes of the liver. The result of this examination then points decidedly to this, that a pathological secretion of amino-acid in the urine implies a change of the parenchyma of the liver, and that the liver-cells in all probability thus have a regulating influence on the amino-aciduria in opposition to the above mentioned view of FISCHLER.

From these circumstances the diagnostic conclusion must be drawn, that a value of amino-aciduria, which in a consumptive exceeds 3 % of the total amount of N decisively points to a serious complication of the liver. A normal value can not however exclude the possibility of a slight liver-complaint.

As to the question whether one must reckon with a loss of calories through the amino-acid in consumptives, my examinations show, that a such really occurs in the cases complicated with liver-complaints. But it does not seem to be of any consequence as an explanation to the consumptives great need of calories.

In many cases I have even found an increase of  $\text{NH}_3\text{—N}$ . until 14 % of the total amount of N. It is interesting to note, that this rise does not go parallel with the changes of the liver. In 27 % cases with normal liver there was found a pathological  $\text{H}_3\text{ N}$ -secretion, and in 32 % of the cases with degenerative liver there was a normal contents of  $\text{H}_3\text{ N}$ .

Certain circumstances speak in the favour of looking for the explanation of this pathological secretion of  $\text{NH}_3$ , which distinctly appears in several cases of advanced consumption in an acidosis. Then I have in a couple of cases by giving bicarbonate of soda been able to reduce the quantity of  $\text{NH}_3$  in the urine to the normal.

According to my experiences up to this time a value of amino-acid beyond 3 % of the total amount of N. points decisively to a serious diffuse complaint of the liver-cells. Besides in the diagnostic of liver-complications in consumption, the quantitative amino-acid determination may be a good help in the differential diagnosis between catarrhic icterus and cholelithiasis on the one side, and acute yellow atrophy and acute cirrhosis on the other.

The circumscribed and chronical interstitial diseases of the liver with their degenerative processes seem only in the final stage to give a pathological increase of the secretion of amino-acid. Judging from the examinations of DEDICHEN a functional test with gelatine may give a reaction at an earlier stage, and in this way the diagnostic applicability of the amino-aciduria may be rendered more refined and more useful.



## Olav Hanssen. On the cerebro-spinal syphilis, its appearance and treatment.

Shortly after I had overtaken the post of Chief Physician at the Hospital of Bergen in the spring of 1914, my attention was drawn to the frequency of cerebro-spinal syphilis among the patients.

As time went on my first impression was constantly confirmed and involuntarily a part of my work was directed on researches as to the appearance of syphilis among the patients at the hospital and the different localisation of this disease.

Later on I shall mention the help the Wa. R. afforded us in deciding the diagnosis of these cases, but at present I shall only remark that this reaction has not been utilised to such an extent as it was last year at the Danish hospitals.

If we look at the years 1917 and 1918, we find that Wa. R. has been performed 440 times in a series of 2,464 patients, that is in about 18 %. The reaction was positive in the 96 cases; i. e. not quite in 4 % (3,9 %).

This is not at a high figure compared to the 9,1 % that Dr. V. SCHEEL found in his wards during 1914—1915, but we must remember that the Wa. R. had been performed in 71 % of his cases, almost 4 times as often as in ours.

In KNUD FARER'S wards at Rigshospitalet, MEULENGRACHT found a much lower figure, more coincident with mine.

If the positive reactions are divided up according to the different groups of illness we find that in 1917 and 1918, 53 of 96 cases: 2,1 % are of cerebro-spinal syphilis.

To this group I have however reckoned both cases of paralysis generalis, which have been admitted to the department under other diagnoses and tabes dorsalis. The figure can therefore not be compared with NONNE'S statistics from Eppendorfer Krankenhaus, where he has found that from 1892—1901 0,4 % of the patients at the hospital were suffering from syphilis of the nervous system (not counting tabes and paralysis), in 1903 1,5 % and in 1907 1 %.

As to the reason for the frequency of the cerebro-spinal localisation in our series, the following 3 points have caught my attention:

The first was this, that in 1898 in Christiania as well as

in Bergen (where an Exhibition was held that year), there were extraordinarily many fresh cases of syphilis. Based upon Dr. POUL HEIBERG's calculations, who reckons 15—16 years from the time of infection to death from paralysis, Dr. ANDRESEN at the Municipal Lunatic Asylum of Bergen at Nærengaarden, had predicted a high figure for paralysis in 1912—1914.

My second point is this, that possibly the cerebro-spinal localisation has become more frequent after the introduction of the salvarsan-treatment.

This question is from a historical point of view of special interest for us Norwegians' upon whom W. and C. BOECK time after time have impressed the great danger of the Hg.-treatment by driving the disease from the skin and inwardly.

As early as in 1857, when GJØR published »Contribution to the knowledge of the diseases of the nervous system which may arise from syphilis» (30 observed cases, in which the illness appeared from a couple of months until 12 months after the time of infection), he pointed out that mercury had been administered in all cases, whereas he had not observed anything similar in about 100 cases of syphilization from the last 3—4 years.

On European ground a similar discussion has arisen after the introduction of salvarsan, and it is rather strange to read for instance the recent remarks of GEXERICK in the Medical Society of Hamburg, as to the treatment with salvarsan, which drives the infection towards the vessels and nervous system, and NONNE who says, that according to his idea tabes has increased since the introduction of the salvarsan-treatment.

In judging of these circumstances it is in my opinion necessary first of all to call to mind the frequent infections of the central nervous system in the early stage of syphilis.

In Norway OLE B. BULL already in the seventies proved by his treaty on »The pathological changes of the retina, which are due to syphilis», how frequent and how early the central nervous system is affected in patients who assuredly had not been treated specifically.

In 20—30 % of his cases he proved hyperæmia of nervus opticus, which he associated with »a hypersecretion from the mucous membranes of the central nervous organs, whereby the quantity of the cerebro-spinal fluid was increased».

When by QUINCKE'S lumbal puncture in 1893 the direct examination of this fluid was made possible, WIDAL, RAVAUT in 1902—1903 and later on a number of other scientists proved how often the cerebro-spinal fluid in secondary syphilis is subject to pathological changes. The figures vary between 20—80 %.

Already BULL pointed out, that this trouble was benign and generally passed away of itself; also the changes in the cerebro-spinal fluid are as a rule latent and disappear on treatment.

I have however not found any information as to whether this *latent* infection has become more frequent after the introduction of salvarsan the disputes have especially been about the frequency of the *neuro-recidives*, but no definite result has evidently been reached.

Involuntarily, I find an analogy between this and the pernicious anæmia and its treatment with arsenic. To begin with, this illness was looked upon as an *usque ad mortem* proceeding illness. Cases with remission were however soon observed and described from Denmark amongst other places, but only when BYROM-BRAMWELL and LAACHE had introduced treatment with arsenic, had the tendency to remission became so evident, that it had to be counted as one of the characteristics of the illness.

Salvarsan may perhaps act in the same manner, in *manifesting* the frequent localisation of the illness to the central nervous system.

My third point that most of the cases belong to a sea-port, which during the War has been quite one of the busiest in the world.

When as a basis for my statistics I take 105 cases of syphilis of the central system, 75 men, 30 women, the 49, that is 46 % prove to be seafaring men or women married to sailors or in other manner connected with the sea, e. g. stewardesses etc.; there are remarkably many stokers and engineers.

In the Norwegian records W. BOECK, as well as KR. GRØN have pointed out how severely and how frequently seafaring men are attacked by visceral syphilis and recently Dr. ANDRESEN of Bergen has drawn attention to the fact, that in the Asylum in the years 1891—1907 half of all paralytics were

seafaring men and 25 % of the sailors admitted were paralytic, while of the total number of patients admitted in 10 years only 3 % were suffering from paralysis.

I think that particular importance must be attached to the last of the 3 points here mentioned, but as I have nothing new to bring forth in the matter, I do not see any reason for entering into the discussion about the causal factors: too much or too little Hg. and minor circumstances such as alcoholism etc.

I shall also pass over the varying clinical appearances and only mention that I have grouped the 105 cases of syphilis of the central nervous system in the following manner:

	Cases
Paralysis generalis . . . . .	24
Tabes dorsalis . . . . .	19
Hemiplegia . . . . .	15
Spastic spinal paralysis . . . . .	10
Neuro-recidives . . . . .	4
Lues cerebri et cerebro spinalis . . . . .	33
	<hr/> 105

Time does not allow me to speak of the diagnosis or of the special diagnostic difficulties, which often occur, and I shall therefore confine myself to the relations of the Wa. R.

While Wa. R. has been positive both in blood and in cerebro-spinal fluid with 0,2 cc. in all cases of paralysis generalis examined, this has far from been the case with the other groups.

In 15 cases Wa. R. has been negative in the blood and in all of these it has at the same time been positive in the cerebro-spinal fluid.

In the remaining 4, where the reaction thus was negative both in blood and in cerebro-spinal fluid the history of the cases partly contained information of lues, but there was also an increase in cells and albumen, which disappeared during specific treatment.

If we do not reckon the cases with paralysis, we get the noteworthy result, that on admittance to the hospital 13 $\frac{1}{2}$  % of the patients showed negative Wa. R. in blood, but positive reaction in cerebro-spinal fluid and that Wa. R. was negative in the blood of 18 %.



Before speaking of the treatment we have applied, I must remark, that if an exact decision as to the effect of treatment on illnesses generally speaking is difficult, it is doubly so with regard to the syphilitic cerebro-spinal troubles. GOWERS has in his wellknown lectures of 1892 emphasized this circumstance by pointing out the 3 factors we have to deal with: the specific process, the injuries of the nervous system due to it and the symptoms which then appear.

We can only expect our treatment to influence the specific process, but not the symptoms directly, which will then be dependent on the varying reaction of the nervous elements.

To meet this difficulty I have tried to control the treatment, both by direct clinical observations and by frequent examinations of the cerebro spinal fluid. It is however far from made clear which processes in the central nervous system the cerebro-spinal fluid reflects.

Uncertainty reigns both as to the genesis of the cells, as to the type and origin of the albuminous substances; and the *pathological* anatomy of the process — if essentially vascular, meningeal or parenchymatous — as well as its *topographical* anatomy — spinal or cerebral localisation — is no doubt of considerable importance.

But just on account of the multiplicity of the syphilitic injuries a big and considerable series of cases is not easy to procure.

The following tables will show, what help may however be obtained by repeated lumbal punctures in the treatment of a single case.

The examinations of the cerebro-spinal fluid comprehended partly the counting of cells (TÜRK-ROSENTHAL's chamber), partly Wa. R. performed at Dr. GADE's Institute (direktor m. d. Haaland) partly titration of the contents of globulin and albumen. (BISGAARD.)

Gradually I have arrived at a method of treatment of these cases, which I have taken to for good and which comprehends both iodates, Hg. and neosalvarsan.

The greatest difficulty has been to form a standpoint as to the salvarsan, on whose value generally speaking and in nervous complications especially, opinions still differ.

I may as well at once remark, that I have never experienced any injurious effects after the many hundreds of neosalvarsan-

injections I have given. Twice I have observed herpes zoster and only exceptionally a temporary rise in temperature, vomiting or diarrhoea.

My manner of procedure has been as follows: The neosalvarsan has always been administered intravenously, in a solution of from 2—5 cc. water, never in bigger doses than 0,60, but as a rule only 0,45; the first dose of 0,30 has generally been preceded by a shorter iodine- and Hg.-treatment, so as to avoid a possible too great local reaction.

The intravenous injections, which have not been given the same day as the lumbar puncture have been repeated every 6th—10th day and nearly always combined with Hg. as *cura inunct.* (4—5 gr. daily). and iodide of sodium (2—3 gr. daily).

The total quantities of the medicaments administered have varied in the different cases, and I will shortly demonstrate some tables as to this. (Tables no. 1—7).

The patients stand the cure well; in spite of the considerable dose of Hg. a slight stomatitis is rarely observed, and this I have associated with the simultaneous treatment with salvarsan; exceptionally a temporary trace of albumen may be found in the urine.

As to the result of the treatment I do not consider the patients with paralysis generalis, which have passed through the department.

With regard to the other groups, the effect on the clinical phenomena has been satisfactory: paralysis has decreased, fits have ceased, troubles of the bladder have improved etc.

But we will get a better insight into the effectivity of the cure — than the one obtained by such a clinical comparison, which for a correct judgement as mentioned before — demands several factors —, by considering the effect of the cure on the cellular and chemical composition of the cerebro-spinal fluid. (Compare tables no. 1—7.)

It will easily be understood, that after having obtained the present results I have not felt any special desire to utilise the intralumbal application of neosalvarsan with these conditions.

I tried this technique, however in the beginning in 1914—1915 on some cases of paralysis generalis, but on getting not only meningeal but also medullary complications I abandoned it completely.

According to recent French results, these seem to occur

especially with the tardive types of syphilis, whilst the intralumbal injections are better endured with the early types of cerebro-spinal syphilis.

In table no. 9 we see how small the effect of this combined intravenous and intralumbar neosalvarsan-therapeia was in one of our cases of paralysis generalis.

I have brought these considerations forward, because I have become more and more convinced that these ailments demand a greater attention on our part, and because I think that this Congress cannot choose a more important question for debate than that of the syphilitic diseases in internal medicine.

E. H., 23 years old, constructor. Stay at hospital:  $^{25}/_8$  16— $^{26}/_1$  17. Syphilis a year ago. Diagnosis: Meningo-recidiv. Treatment: 1.65 gr. Neosalvarsan + 155 gr. Hg.-ointment + 6 intrav. inj. of salicyl. Hg. + 249 gr. potassium iodide.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro- spinal fluid			
$^{4}/_8$ 16 . . . . .	281	÷	$+ \left\{ \begin{array}{l} 1 + \\ 0,5 + \\ 0,2 \end{array} \right\}$	2	20	++
$^{18}/_8$ . . . . .	63	—	—	2,5	25	++
$^{12}/_{11}$ . . . . .	33	÷	—	1	20	+
$^{2}/_1$ 17 . . . . .	18	—	÷ 1 cc. ÷	0	10	÷

S. G., sailor, 25 years old. Stay at hospital:  $^{9}/_1$ — $^{4}/_3$  1918. Syphilis 7 months ago. Diagnosis: Neuro-recidiv.—Treatment: 3,3 gr. Neosalvarsan + 150 gr. Hg.-ointment + 159 gr. potassium iodide.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro- spinal fluid			
$^{10}/_1$ . . . . .	204	÷	$+ \left\{ \begin{array}{l} 1 + \\ 0,3 + \end{array} \right\}$	2,5	40	++
$^{5}/_2$ . . . . .	45	—	÷ 1 ÷	1	15	+
$^{1}/_3$ . . . . .	22	÷	—	1	15	÷

K. K., riveter, 19 years old. Stay et hospital:  $^{23}/_7$ — $^{23}/_{11}$  1915. Syphilis 22 months ago. Diagnosis: Spastic spinal paralysis. Treatment: 4 gr. Neosalvarsan + 170 gr. Hg. ointment + 358 gr iodide of sodium.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro- spinal fluid			
$^{24}/_7$ . . . . .	134	+	$\left\{ \begin{array}{l} 0,5 + \\ 0,2 + \end{array} \right\}$	2,5	30	++
$^{11}/_8$ . . . . .	40	+	$\left\{ \begin{array}{l} 0,5 + \\ 0,2 \div \end{array} \right\}$	2	20	+
$^{30}/_9$ . . . . .	16	—	$\left\{ \begin{array}{l} 1 + \\ 0,5 \div \end{array} \right\}$	1	13	—
$^{11}/_{11}$ . . . . .	7	$\div$	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \pm \\ 0,5 \div \end{array} \right\}$	1	20	$\div$

P. P., stoker, 22 years old. Stay at hospital:  $^{17}/_6$ — $^{12}/_8$  1916. Syphilis 3 years ago. Diagnosis: Spastic spinal paralysis. Treatment: 1,65 gr. Neosalvarsan + 165 gr. Hg.-ointment + 168 gr. potassium iodide.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro- spinal fluid			
$^{26}/_6$ . . . . .	108	$\div$	1 cc. $\div$	3	25	+
$^{5}/_7$ . . . . .	—	$\div$	—	—	—	—
$^{21}/_7$ . . . . .	22	—	—	2	20	+
$^{5}/_8$ . . . . .	16	—	—	1	13	+



N. P., engineer, 45 years old. Stay at hospital:  $9/7-10/11$  1915. Syphilis  $1\frac{1}{2}$  year ago. Diagnosis: Hemiplegia. Treatment: 2,85 gr. Neosalvarsan + 200 gr. Hg.-ointment + Potassium iodide for a long time.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro-spinal fluid			
$12/7$ . . . . .	84	$\pm$	$+ \left\{ \begin{array}{l} 0,5 + \\ 0,2 \pm \end{array} \right\}$	4	33	$++$
$4/8$ . . . . .	83	$\div$	$+ \left\{ \begin{array}{l} 0,5 + \\ 0,2 \div \end{array} \right\}$	2	25	$++$
$20/9$ . . . . .	48	—	$\div \left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ cc.} \\ \div \end{array} \right\}$	1	25	$\div$
$2/11$ . . . . .	18	$\div$	$\div \left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ cc.} \\ \div \end{array} \right\}$	1	20	$\div$

K. H., 36 years old. Syphilis 16 years ago. Diagnosis: Meningo-myelitis.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro-spinal fluid			
$23/2$ 1915 . . . .	40	$+$	$+ \left\{ \begin{array}{l} 0,5 + \\ 0,2 \pm \end{array} \right\}$	4	80	$++$
$21/3$ . . . . .	41	—	$+ \left\{ \begin{array}{l} 1 + \\ 0,5 \pm \end{array} \right\}$	3	80	$++$
$6/4$ . . . . .	7	$\div$	$\pm \left\{ \begin{array}{l} 1 \pm \\ 0,5 \div \end{array} \right\}$	2,5	50	$+$
Treatment: 3,75 gr. Neosalvarsan + 134 gr. iodide of sodium + Hg.-ointment 24 gr.						
$4/6$ . . . . .	5	$\pm$	$1 \text{ ccm } \div$	1	25	$+$
$6/12$ . . . . .	7	$\pm$	$\div$	1	20	$\div$
$20/5$ 1916 . . . .	14	$\div$	$\div$	1	10	$\div$
$18/11$ . . . . .	18	$\div$	$\div$	2	20	$\div$
$5/7$ 1917 . . . .	15	$\div$	$\div$	1	10	$\div$
$30/4$ 1918 . . . .	7	$\pm$	$\div$	0	13	$\div$



O. I., clerk, 32 years old. Stay at hospital:  $^{30}/_{12}$  1914— $^{1}/_{9}$  1915 †.  
 Syphilis about 18 years ago. Diagnosis: Paralysis generalis.

Date	Cells in cm. <sup>3</sup>	Wa. R.		Globulin	Albumen	Pandy
		Blood	Cerebro spinal fluid			
$^{2}/_{1}$ . . . . .	35	+	+ 0,2 cc.	9	50	++
$^{14}/_{1}$ . . . . .	45	—	—	9	50	++
» 0,45 gr. Neosalvarsan intrav. and 9 mgr. intralumbar.						
$^{23}/_{1}$ . . . . .	29	—	—	10	50	++
» 0,45 gr. Neosalvarsan intrav. and 6 mgr. intralumbar.						
$^{2}/_{2}$ . . . . .	19	—	—	10	50	++
» 0,45 gr. Neosalvarsan intrav. and 9 mgr. intralumbar.						
$^{19}/_{2}$ . . . . .	11	—	—	10	50	++
» 0,45 gr. Neosalvarsan intrav. and 12 mgr. intralumbar.						
$^{25}/_{2}$ . . . . .	10	—	+ 0,2	10	33	++
» 0,60 gr. Neosalvarsan intrav. and 12 mgr. intralumbar.						
$^{10}/_{3}$ . . . . .	9	—	—	9	33	++
» 0,60 gr. Neosalvarsan intrav. and 12 mgr. intralumbar.						
$^{22}/_{3}$ . . . . .	17	—	—	9	33	++
» 0,60 gr. Neosalvarsan intrav. and 12 mgr. intralumbar.						
$^{6}/_{4}$ . . . . .	10	—	+ 0,2	6	40	++
» 0,60 gr. Neosalvarsan intrav. and 12 mgr. intralumbar.						
$^{21}/_{4}$ . . . . .	9	—	+ 0,2	6	25	++

### Discussion:

ARNOLD JOSEFSON. I should like to advise extrem caution in the use of salvarsan, on account of acute yellow atrophy of the liver having occurred after it. My own case and the German casuistic show this.

THAYSEN. I wish to draw attention to a number of examinations on WASSERMANN-reactions which have been carried out with blood from 738 patients at St. Johannes Stiftelsen (Copenhagen). Positive W. R. was in no less than 4,9 % of the cases found to be the only sign of an existing syphilis. A post mortem was performed in some of the cases, without any sign of syphilis being found in the organs. — A remarkably high number of positive W. R. was found among patients with hemiplegia.

In connection with the above, this has undoubtedly in some of these cases been a casual and complicating discovery without any etiological importance. This gives rise to the great question, whether a positive W. R. can be regarded as a sign of an active syphilis and whether it demands treatment?

CHR. GRAM. I should like to know, if in the case of spastic spinal paralysis, which Dr. H. mentioned with negative WAS-SERMANN both in the blood and in the cerebrospinal fluid, but where lumbar-puncture showed cells 100, globuline + and plentiful albumen, there was any information about the lymphocytes and leucocytes, and on what the diagnosis in this case had been founded.

Dr. THAYSEN's examinations of old people gave rather frequent positive W. R. without symptoms for many years. This is rather extraordinary with W. R., and it is doubtful whether the spinal disturbance in the above mentioned case really was caused by syphilis.

OLAV HANSEN. In answer to Prof. GRAM I wish to say, that the cells mostly were small lymphocytes, and it seems to me that when there is no question of an old syphilis in the history of the case and when the changes in the cerebro-spinal fluid disappear quickly with the clinical progress of the patient under specific treatment, there is no reason to doubt the syphilitic nature of the disease, even if W. R. is negative in the blood as well as in the cerebro-spinal fluid.

To Dr. THAYSEN I would answer, that if in the syphilitic hemiplegia, there are no simultaneous changes of the cerebro-spinal fluid, there is open space for doubt as to the real nature of the trouble, but in the treatment there should be reckoned with a probable syphilitic cause.

To Dr. JOSEFSON I wish to emphasize, that I have never seen any injurious effects on the liver after the many neosalvarsan-injections, that I have given.



**Viggo Christiansen. On meningitis serosa circumscripta chronica in the cerebellar fossa.**

Cerebellar fossa is usually mentioned as one of the localities where meningitis serosa often is supposed to occur. A man with OPPENHEIM's great experience even calls the cerebello-pontine angle for a place with predilection for this trouble.

As my experiences within recent years seem to speak very decidedly against this supposed frequency of the serous meningitis in cerebellar fossa, as being an isolated phenomenon. I have considered it to be of interest to put this question before a bigger audience.

Firstly, I must call to mind that the serous meningitis is a disease closely attached to life itself. It cannot be proved at the post mortem. There is in reality only a question of exudates in the arachnoid cavities, which have appeared either by the closing of efferent lymph-ducts or by symphysis of the arachnoid membranes. CLAUAE calls it: *Méningite sereuse enkystée*, but we must not forget, that one of the most important qualities of the cystis, viz., a genuine membrane, is missing. A bulla-like oedema is perhaps more like what is found in the operation.

In spite of the lack of certain post mortal criterions of the presence of a serous meningitis, that, which is found in life is unimpeachable, and fully explains the clinical importance which is ascribed to these accumulations of serous fluid. What is seen in the cerebellar fossa is this: When the occipital bone in craniotomy has been put aside, and the distended dura has been cut, the cerebellar hemisphere under very considerable pressure pushes itself out through the craniotomy. If we try to push cerebellum towards the middle-line, we will, when the displacement has reached a certain degree, and when we begin to get a glimpse of the cerebello-pontine angle, notice a very fine membrane, which is transparent, and in which we see a limpid liquid more or less mingled with blood. In many cases the displacement of the cerebellum may be accomplished without the membrane bursting, and it is then seen that the whole of the cerebello-pontine angle is filled with a membrane coated serous accumulation. In other cases the fine membrane may perhaps burst already at the begin-

ning of, or during the experiment, and more or less liquid flows out.

It is important, that this liquid evidently is under considerable pressure, and at any rate for a great part is the cause of the high pressure under which the cerebellum is. When the fine membrane around the liquid bursts and the liquid streams out, the pressure in the cranium always decreases, cerebellum, is easier to push aside and collapses more or less.

In all the 20 odd cases of tumor in cerebellar fossa, which I have diagnosticated during the last 6 years and which have been operated, I have found meningitis serosa; in the most cases of a very considerable extent, in others more moderate, but always unmistakeable.

The considerable extent which the serous meningitis often reaches in cerebellar fossa is due to the numerous thin-walled sinus and arteries which are collected in a limited space, the preformed cisterns which are found here, the relative ease with which the surrounding cerebral parts are compressed and displaced. All these circumstances may easily here — when stases occurs on account of the pressure of a tumor — give rise to accumulation of a considerable amount of serous liquid.

If we are not aware, that meningitis serosa is at any rate a very rare disease *sui generis*, but on the contrary — as it is often taught — a frequent one, we will, when trying to push cerebellum towards the middle-line and when emptying such an accumulation of serous liquid, (which in many cases is fully able to explain the clinical symptoms), content ourselves with this. Furthermore we will be pleased at our success and not feel too inclined to continue with the displacement of cerebellum and much less be tempted to feel for a tumor in the angle, as such a course of proceedings may cause fatal hæmorrhage from the thin-walled vessels.

But so as to be certain not to have overlooked a tumor it is absolutely necessary not to omit this. Even in cases, where this is done we cannot be certain, that there is a question of spontaneous meningitis serosa.

Let me give you a couple of examples of how reserved our judgement on these circumstances should be.

In a patient in which the diagnosis of a tumor in cerebellar

fossa had been made, craniotomy was performed. When dura had been cut and cerebellum was pushed aside, a very considerable meningitis serosa was found. This was emptied. But no tumor was found neither in the cerebello-pontine angle or in cerebellum, the consistency of which was deemed to be normal. At the p. m. it was seen that the whole of the cerebellar hemisphere was the seat of a big soft tumor. If a p. m. had not been performed on this patient, we should have thought that there had been a question of a spontaneous meningitis serosa.

Another patient in which the clinical symptoms were almost identical with those of the former, was likewise operated. Also here a very considerable meningitis serosa was found, but no tumor, like in the patient mentioned above. My idea that also this patient had a tumor in the cerebellum is supported by the following: there were distinct paralytic phenomena of the cerebellar centres of the right side, and these remained quite unchanged after the operation; nor was his cerebellar walk affected by it. On the whole the craniotomy only influenced the symptoms, which were directly ascribed to the increased cerebral pressure, while the focal symptoms, which had indicated the diagnosis of a tumor in the cerebellum were not affected. You know, that when the cause of the increased cerebral pressure is removed, this shows itself distinctly in the different cerebral parts slipping back to their natural place, and this is seen from the fact that after the removal of a tumor for instance, the rims of the cut, and on account of the increased cerebral pressure somewhat distended dura, might be sown together. In the patient mentioned this was not possible and I suppose — as there was no sign of hydrocephalus internus — that this was because not all the causes for the increased cerebral pressure had been removed. The improvement only lasted some months and the patient died deaf, blind and paraplegic. I still think, that this patient had a cerebellar tumor.

The third person which I shall mention, is however the one who most decidedly shows how careful we should be in making the diagnosis: meningitis serosa, even where all the circumstances seem to point to it.

At the end of the year 1918 I made the diagnosis of tumor of the cerebello-pontine angle in a man of 54. On account of

a rather heavy hæmorrhage from a couple of emissary veins he was rather weak, so that only craniotomy was performed during the first operation. He then caught influenza with pneumonia, so that the real attempt at removing the tumor was made more than 2 months later. In this operation a big serous meningitis was found, but no tumor. Prof. Schaldemose, who agrees with me as to the rarity of idiopathic serous meningitis in this locality, could not feel any tumor. The patient improved the first week after the operation but then he caught pneumonia and died. At the p. m. a quite typical cerebello-pontine angle-tumor the size of a walnut was found. The reason that this had not been found during the operation was this, that the long time which had elapsed between the 2 parts of the operation had given rise to such displacements between pons and tumor, that this could not be palpated by the exploring finger.

In the remaining 20 cases, where there at the operation has been found a meningitis serosa, a tumor differently localised in cerebellar fossa has always been present simultaneously. I therefore think, that we should be careful in making the diagnosis: serous meningitis, and at any rate we should not content ourselves with it, merely because, when dura has been pushed aside and the displacement of cerebellum towards the middle line has begun, we are able to empty bigger or smaller amounts of liquid. In the most cases — perhaps in all — a more close inspection will disclose a tumor.

But even if we are aware that these meningitis always are symptomatic of the presence of a tumor we cannot help asking, what they signify for the symptomatology of the disease.

It is evident that tumors of considerable dimensions, such as those of the cerebello-pontine angle-tumors in themselves are cause enough for an increased cerebral pressure. But as these tumors are benign and generally grow slowly, the brain reveals a quality of adjustment to them, which allows patients to go 4—5—10 and even 12 years with but few focal brain-symptoms — such as complete deafness of one ear — without any sign of general brain-trouble. In several of these patients symptoms of increased brain-pressure set in suddenly. They may for years have had a few focal symptoms, such as increasing deafness, vestibular fits, slighter irritative symp-



toms from the trigemini and then in the course of one or two weeks, they get alarming symptoms, which point to increased brainpressure. Somewhat the same is the case with stases of the papilla. In some of my cases I have had the opportunity of observing it from the beginning and I have seen how it together with the other symptoms of higher brain-pressure increased day by day, so that in the course of a week it rose 3 or 4 dioptries. Although it is difficult to give a direct proof of it, we cannot in these cases, that occur so often, help thinking that it is rather the meningitis serosa, which gives rise to these acute cases, than the slowly growing tumor.

Again in other cases these tumors are conspicuous by a pronounced intermittent course. Long intervals when the patient feels apparently quite well alternate with others where the general brain-troubles are more pronounced, sometimes alarming, and then again they disappear. Also in these cases we cannot help thinking that these exacerbations more probably are due to a factor which like the serous meningitis acts more inconstantly than a compact tumor.

These changes in the intensity of the symptoms are however not always associated with the general symptoms of pressure. In not a few cases it is seen that the most important of the focal symptoms, that which is due to an affection of the 2 branches of the 8th cranial nerve may vary greatly in strength, as measured by Bárány's function-tests. Especially the vestibular reaction may show considerable changes from one examination to another. But also the function of ramus cochlearis may in one examination show complete cessation and in the next only a moderate decrease in hearing.

In another of my cases the cerebellar symptoms due to a meningitis serosa, caused a tumor acusticus to be wrongly diagnosed.

Besides stases of the papilla, the patient had headache, was giddy, had a typical cerebellar walk, and Bárány's function-test showed paralysis of the inward rotators of the right hand. Furthermore there was no function of ramus cochlearis, but only reduced function of ramus vestibularis. There was no simultaneous trouble either of the 5th or of the 7th cranial nerve. Thus the diagnosis was that of a cerebellar tumor situated so far forward that the 8th cranial nerve was affected. When the dura-flap was let down, it was seen, that the cere-

bellum was not as usual pressed forward into the opening of the craniotomy; on the contrary cerebellum had been pushed hard forward and towards the middle-line on account of a meningitis serosa, which was seated behind and on the lateral side of the little brain and which during the loosening of dura had emptied itself. When dura was let down, we looked into the cerebello-pontine angle, where a fine membrane, which moved synchronously with the respiration shut off the depths. On puncturing this membrane a lot of serous liquid streamed out, and in the depth the top of a tumor seated in the angle was seen. Thus there was a question of a typical angle-tumor complicated with 2 serous meningitis. There is no doubt that one of these has given rise to the cerebellar symptoms which were so confusing in making the diagnosis.

#### U. Quensel. Über die Möglichkeit Geschwulstzellen in den Ergüssen der serösen Höhlen nachzuweisen.

Die zytologische Untersuchung der Ergüsse seröser Höhlen wurde wie bekannt als eine klinisch-diagnostische Methode vor allem von WIDAL im Jahre 1900 inauguriert, wenn sie auch schon früher von einzelnen Forscher, (z. B. QUINCKE, EHRLICH) gebraucht und empfohlen worden war.

Die systematische Untersuchungen WIDALS und seiner Schüler ergaben, dass sich bestimmte Beziehungen zwischen der zellularen Zusammensetzung und der Natur der seröser Ergüsse fanden, was die Autoren veranlasste, 3 verschiedene Haupttypen, sogenannte zytologische Formeln, aufzustellen. Je nach der überwiegenden Zellform unterschieden sie also: 1) die *lymphozytäre* Formel (Lymphozytose), charakterisiert durch das fast ausschliessliche Vorhandensein von kleinen Lymphozyten, findet sich bei der sogenannten idiopathischen Pleuritis; 2) die *leukozytäre* Formel (Leukozytose) kennzeichnet die akuten infektiösen Ergüsse; 3) die *endotheliale* Formel (Endotheliose) charakterisiert die *mechanischen* Ergüsse bei Herz- und Nierenkranken, sowie bei Krebskranken.

Die zytologischen Untersuchungen der Ergüsse seröser Höhlen, die ich mit Hilfe einer neuen Methode ausgeführt habe, werden hier wegen der sehr begrenzten Zeit nur ganz kurz und ausschliesslich betreffs der Befunde in Fällen von malignen

nen Geschwülsten referiert; sie werden andererseits ausführlich publiziert, nebst den Abbildungen, die bei dem Vortrage demonstriert wurden, um die Ergebnisse bestmöglich zu illustrieren.

Viele Forscher haben sich mit der zytologischen Untersuchung der *Ergüsse im Gefolge von Neubildungen* beschäftigt und sie haben dabei öfters den Befund von grossen, oft vakuolisierten Zellen als besonders charakteristisch für Krebsfälle hervorgehoben. KÖNIGER<sup>1</sup> hat in seiner Monographie die damaligen Kenntnisse in folgender Weise zusammengefasst: »Die Ergüsse bei Neubildungen enthalten in vielen Fällen spezifische Geschwulstelemente, deren Feststellung natürlich ohne weiteres die Diagnose begründet. Bedauerlicherweise macht nun die Erkennung der Geschwulstzellen nicht selten noch Schwierigkeiten. Als Merkmale sind zu beachten: auffällige Unterschiede in der Grösse und in der Form der Zellen, Reichtum des Protoplasma an Vakuolen und Fettröpfchen, bedeutende Grösse des Kerns und Ausstattung des Kerns mit mehreren Nukleolen. Trotz alledem kann die Unterscheidung von gewucherten Endothelien unmöglich sein; als eines der wichtigsten Unterscheidungsmittel dürfte immer noch der Ernährungszustand der Zellen angesehen sein, der bei den einfach proliferierten Endothelzellen gewöhnlich durchweg gut erscheint, während von den Geschwulstzellen in der Regel ein grosser Teil schwere fettige und andere Degenerationszustände aufweist. Viel leichter als die isolierten Geschwulstzellen sind natürlich grössere Geschwulstteile zu beurteilen.» KÖNIGER betont noch, dass der Nachweis eines grossen Gehalts an endothelialen Zellen an und für sich zu einem wertvollen Kriterium werden kann, wann man die anderen mit Endotheliose einhergehende Ergüsse ausschliessen kann.

Viele andere Autoren haben auch die Schwierigkeit hervorgehoben, Geschwulstzellen sicher festzustellen, da sie sich oft bei der üblichen zytologischen Untersuchung an Trockenpräparaten nicht deutlich von den desquamierten Serosaendothelien differenzieren lassen. Einige Autoren (u. A. DUFOUR, PAPPENHEIM) meinen, dass alle die fraglichen bei Geschwulstfällen vorkommenden, grossen Zellen, zumal die stark vakuolisierten, nicht Geschwulstzellen sondern eigenartig modifizierten Endothelien seien, die aber in derartig veränderter Gestalt nur im Ge-

<sup>1</sup> Die zytologische Untersuchungsmethode. Jena 1908.

folge der Geschwülste auftreten und daher immer eine grosse diagnostische Bedeutung haben (DUFUR).

Ich bin der Überzeugung, dass die zytologische Untersuchung der Ergüsse theoretisch wichtig und von grosser praktischer Bedeutung ist. Durch eine mehrjährige Erfahrung bin ich aber zu der Ansicht gelangt, dass die übliche Methodik, Färbung der Trockenpräparate, mangelhaft ist, und dass es insbesondere schwierig ist, durch dieselbe die in den Exsudaten befindlichen Geschwulstzellen sicher zu erkennen. Bei meinen Untersuchungen habe ich daher eine neue Methode gebraucht, die meiner Meinung nach schonender als die übliche Färbung der Trockenpräparate und daher auch geeigneter ist, die verschiedenen zellulären Elemente von einander zu unterscheiden. Diese Methode, durch welche das Sediment im feuchten Zustande direkt fixiert und gefärbt wird, ist dieselbe, die ich bei der Untersuchung der Harnsedimente gebraucht habe, und die in meiner Arbeit über die Morphologie des Harnsediments<sup>1</sup> näher beschrieben worden ist. Das Verfahren ist sehr einfach: nach Zentrifugieren und Abgiessen der Flüssigkeit werden dem Sediment einige ccm der von mir angegebenen Farbflüssigkeit (eine Mischung von Methylenblau-Cd und Sudan-Cd, l. c. S. 71) hinzugesetzt; das Sediment wird mit einer Präpariernadel vorsichtig umgerührt. Nach etwa 10 Minuten ist eine genügende Färbung eingetreten. Die Farblösung kann aber ohne Überfärbung beliebig lange einwirken; einmal in diese gebracht, konserviert sich das Sediment für längere Zeit und kann mehrmals untersucht werden; zum Konservieren wird das Gläschen einfach mit einem gut schliessenden Kork versehen. Für die jedesmalige Untersuchung wird ein Tröpfchen des durch Zentrifugieren erhaltenen Sediments mittels einer kapillaren Pipette auf den Objektträger gebracht und mit einem Deckgläschen bedeckt. In den derartig hergestellten Präparaten sind die Zellen gut-erhalten, die Kerne ebenso wie das Fettschön gefärbt.<sup>2</sup>

Nach dieser Methode habe ich eine sehr grosse Anzahl von Ergüssen der serösen Höhlen bei verschiedenen Krankheitsformen untersucht und die Methode hat sich dabei meines Erachtens in mehreren Hinsichten gut bewährt. Insbesondere scheint es mir auch leichter zu sein, durch diese Methode Ge-

<sup>1</sup> Nord. med. arkiv, Abt. II, Bd 50, 1918.

<sup>2</sup> Die Färbung kann auch direkt auf dem Objektträger durch Mischung eines Tropfens des Sediments und einigen Tropfen der Farbflüssigkeit vorgenommen werden.



schwulstzellen in den Ergüssen zu entdecken. (Die Ergebnisse wurden durch eine grosse Anzahl von Abbildungen beleuchtet, die erst in einer späteren, ausführlichen Veröffentlichung reproduziert werden können.)

Ich habe insgesamt etwa 100 Fälle von Ergüssen im Gefolge von malignen Neubildungen untersucht, u. zw. teils intravital genomene Punktate und teils von Sektionsfällen stammende Exsudate. Das zytologische Bild dieser Ergüsse ist meistens folgende: eine wechselnde Menge kleiner nononukleären Lymphozyten und roter Blutkörperchen; zuweilen, aber nicht konstant polynukleäre Leukozyten, die meistens spärlich sind; ausserdem in wechselnder Anzahl desquamierte Endothelien und Geschwulstzellen, die teils isoliert, teils zu kleineren oder grösseren Haufen vereinigt vorkommen.

Die grösste diagnostische Schwierigkeit, besteht wie erwähnt, darin, dass die Geschwulstzellen und die Endothelien zuweilen schwer von einander zu unterscheiden sind. Endothelien werden bei dem fraglichen Prozess abgestossen und da sie erfahrungsgemäss auch angeschwollen sein können ist es leicht zu verstehen, dass sie bisweilen den Geschwulstzellen ähneln können. Das Erkennen der Geschwulstzellen als solche ist bei meiner Methode dadurch erleichtert, dass man bei Sektionsfällen im Stande ist, das Aussehen der Zellen der primären Krebsgeschwulst mit den in den Ergüssen vorkommenden Zellen direkt zu vergleichen, wenn man Gewebssaft aus der Geschwulst in ein Röhrchen mit Farbflüssigkeit hinauspresst und hieraus Präparate in derselben Weise wie aus den Sediment darstellt.

Bei meinen Untersuchungen bin ich zu der Überzeugung gelangt, dass in vielen Fällen von karzinomatösen Pleuritis und Peritonitis Zellen im Exsudat nachzuweisen sind, die als echte Geschwulstzellen und nicht als veränderte Endothelien aufzufassen sind. Als Kriterien dieser Geschwulstzellen den übrigen Zellelementen gegenüber möchte ich folgendes hervorheben: Sie sind im allgemeinen grösser als die übrigen Zellformen, meistens rund oder rundlich, zuweilen von unregelmässiger Form. Ihre Grösse ist meistens etwa 20—30  $\mu$  im Durchmesser, noch grössere Zellen bis zu 40  $\mu$  sind aber nicht selten und wenn sie vakuolisiert sind erreichen sie bisweilen eine Grösse von 60—70  $\mu$  oder noch mehr. Sie färben sich in der Regel etwas dunkler als die übrigen Zellen. Ihr Kern ist verhältnissmässig gross, zuweilen sind 2 oder mehrere Kerne



vorhanden. Das Kernkörperchen ist oft sehr gross und erreicht nicht selten eine Grösse von 3—4  $\mu$  oder noch mehr; es ist meistens rund, bisweilen oval; mitunter finden sich 2 oder mehrere Kernkörperchen. Die Vergrösserung der Kernkörperchen der Geschwulstzellen sehe ich als ein wichtiges Merkmal an, wenn sie auch nicht in allen diesen Zellen nachzuweisen ist. Mitosen sind bisweilen vorhanden. Viele Zellen enthalten mehr oder weniger Fett, was aber keineswegs ein konstantes Kennzeichnen ist. Ein Teil der Geschwulstzellen zeigt kleinere oder grössere Vakuolen, was jedoch auch nicht ein regelmässiger Befund ist; in einigen Fällen kommen sehr stark vakuolisierten Zellen, Riesenvakuolzellen, vor.

Ein interessantes Ergebnis ist, dass ich gleichwie DUFOUR, auch in Fällen, wo bei der Sektion keine makroskopisch wahrnehmbare Geschwulstknötchen der Serosa zu entdecken waren, Geschwulstzellen im Exsudate gefunden habe.

Nach meiner Erfahrung ist die von mir gebrauchte, oben angegebene Methode geeignet, in bequemer Weise das zytologische Bild der Ergüsse festzustellen; das Vorkommen eines karzinomatösen Prozesses scheint mir durch dieselbe leichter und sicherer als durch die bisherigen Methoden zu entdecken zu sein. Ich meine deshalb, dass die von mir angewandte Methode, das Sediment im feuchten Zustande zu färben, der Untersuchung der gewöhnlichen Trockenpräparate in gewissen Hinsichten vorzuziehen ist, und dass diese so zu sagen feuchte Methode jedenfalls wert ist, neben der üblichen Trockenmethode bei der zytologischen Untersuchung der Exsudate gebraucht zu werden.

#### *Discussion:*

HARBITZ. Die Methode von Prof. QUENSEL ist ohne Zweifel von grösster Bedeutung für die medizinische Klinik und wird hoffentlich sich einbürgern. Auch ich bin der Meinung dass wir genügend Kriterien haben um Geschwulstzellen als solche zu diagnostizieren und Verwechselungen mit Endothelzellen zu vermeiden.

Auch in allgemeiner pathologischer Beziehung hat Prof. QUENSELS Mitteilung Interesse. Namentlich weil es auf diese Weise möglich war Geschwulstzellen im Blute nachzuweisen. Wir müssen noch annehmen dass viele von diesen Zellen zu grund gehen; mit anderen. Worten dass etwas anderes als

Übergang von Geschwulstzellen im Blut dazu gehört um Metastasen hervorzurufen.

Auch eine andere Beobachtung beanspricht Interesse, nämlich, dass Geschwulstzellen in den serösen Cavitäten gefunden werden können ohne Metastasen hier. Woher kommen diese Zellen? Kann hier doch nicht Rede sein von minimalen Infiltraten?

JANSEN. Ich habe früher Untersuchungen über Zyto-diagnostik der serösen Höhlen veröffentlicht. Man kann mit Leishman's Färbung ungefähr dasselbe erkennen wie mit QUENSEL's; auch Geschwulstzellen habe ich als solche diagnostiziert und habe meine Diagnose durch Autopsie bestätigt.

QUENSEL. In einigen Fällen habe ich grosse Zellen in der Pleura Flüssigkeit gefunden ohne irgendwelche makroskopische Zeichen von Tumor. Aus den schon gesprochenen Ursachen meine ich, dass dieselben nichts desto weniger Geschwulstzellen waren. Wahrscheinlich handelt es sich wohl um minimale Infiltrate.

### **Arnold Josefson. Diagnosis through small particles.**

In 1901 when I explained one way of examining sections of form-elements of fluids in the body, I mentioned that the microscopic examination of sediment on slides stood in need of being replaced by a better method. Since then I have further modified the method of section and in different papers shown how easily we, both in fluids and in solid substance obtained by puncture, can diagnosticate tumour (even the type).

I know no better method than this for examining fluids of the body. The method has the advantage, especially with regard to the small particles which we get by puncture of solid organs—that in distinct preparations, different tissue, normal as well as pathological can be electively coloured and differentiated. The advantage of this is evident, especially when we add the greater distinctness of the preparation in section compared to the smearpreparation. The fine drawings of nucleus-division in many of my sections bear witness to the excellency of the fixing.

In the practical diagnostic the histological examinations are diagnostically neglected in many ways, and they are also not emphasized in our Scandinavian manual in internal medicine as they deserve to be. The fact that for instance THUE, NICOLAYSEN (pg. 791) speaking of cancerous peritonitis has said »that the recognition of cancer-cells has but little diagnostic worth», supports my words. In cancerous ascites the connection between the tumor-cells is seen unusually clearly and easily.

I shall not here repeat my method. The principle which is known by those who have utilised it, is in the accumulation of form-elements in a precipitation of albumen. (I have also tried to examine expectorations in section, but I have not been able to eliminate disturbing factors.) The result of examinations of stomach-contents drawn up according to SALOMON'S method — in sections — is poor, partly owing to the greater difficulty in differentiating.

Of recent years I have also methodically punctured both superficial growths and the organs of the thoracic and abdominal cavity. The small particles which have thus been obtained have been examined histologically. A »harpoon» was not used, but only an ordinary puncture-syringe with a fine needle. Similar organ-punctures have been performed before and are done for instance on suspicion in both liver and lungs. After a negative result, we can by rinsing the point of the syringe easily find particles of tissue, which are big enough for histological examinations. I haven often formerly after a »negative» test-puncture let the instrument lie. But now I rinse the syringe with a solution of Na. Cl., so that small particles of the punctured organ are easily found.<sup>1</sup>

The question of risk in such purely explorative punctures must first be considered. In spite of warnings, especially against puncture of the milt, I have performed it in several cases. But lately I have only done it in cases where the milt felt big and firm. I have never punctured the milt in infectious diseases.

<sup>1</sup> The following case is instructive in this respect. In a case of »perihepatitis» I performed a liver-puncture so as to be able to exclude suspicion of liver-abscess. The result was »negative», but for safety's sake I rinsed the point of the syringe and examined the fluid bacteriologically. Typhoid-bacilli were found. Then the fæces was examined (as I remember I had not formerly thought of typhoid.) In the fæces there were heaps of typhoid-bacilli.

Last week however, hæmorrhage, which ended in death, occurred after milt-puncture. The puncture was performed by me at another hospital. Probably the local anæsthetics were incomplete, because the patient could not keep his breath during the puncture, without jerking. 3 hours after the puncture he collapsed. A surgeon was summoned but he found no reason for interfering. The patient was observed every hour. Collapse set in later, and in the evening he died. Operation was not performed. At the p. m. the abdominal cavity was found to be full of blood. On the surface of the milt there was an opening as big as a match. The prosector supposed that I had injured a vein. Histologically the milt showed fibro-ademona.<sup>1</sup>

The size of the injury supports my idea as to the origin of the hæmorrhage. The case is so much more to be regretted, as an operation performed in time might have saved the patient's life and eventually perhaps also have helped his illness, in spite of the liver-cirrhosis which seems to have been found.

In spite of this accident which further shows the importance of using a superfine needle, I always use the milt-puncture in splenomegali as a preparation for eventual extirpation. It goes without saying that with a possible hæmorrhage in view the interference should always take place, where an eventual operation can be performed. On account of the nature of the milt-puncture I have in a case of milt-enlargement in a child spoken against splenectomi (KLEMPERER seems according to TALLKVIST to have acted in a similar manner). In another case, where the result of the puncture showed typical fibro-adenoma I advised exstirpation (recovery). In yet another case of isolated splenomegali (see below), I gave up the thought of exstirpation on account of the type of the milt-puncture.

FOIX and ROEMMELE who performed many milt-punctures with diagnostic object (in cirrhosis, malaria<sup>2</sup>, tuberculosis, lues), characterised the milt-puncture as being »absolument sans danger». On the proving of spirochæta or of tuberculosis in what is withdrawn after milt-puncture I have no experience.

In 1915 I proved *amyloid* in milt-puncture, and at the present moment I am observing a man with isolated milt-enlargement (luetic). The substance obtained by the puncture seems

<sup>1</sup> Only after the p. m. I learnt what had happened.

<sup>2</sup> Also I have in a case of malaria proved plasmodiums after a milt-puncture.



to contain granulous spots, diffuse and amyloid-like, which remind one of the prestage of amyloid of which LITTEN says: »A hyaline stage is precursory to amyloid and can be reformed in hyaline.»<sup>1</sup>

Most liver-punctures have been performed without any complications. This has made me extend the diagnostic test-punctures also to this organ. There has never been any mishap. Amongst others I have in a case of amyloid proved amyloid in the substance withdrawn by puncturing by colouring with gentiane-violet.

Although puncture of the kidneys in itself seems to me to be without risk they lie so deep that they are difficult to get at for certain, and to this comes the danger of hereby injuring big vessels. By free exposure of the kidneys or by decapsulation there is a good opportunity for renal puncture. With regard to the classification of different inflammatory states, histological diagnosis with the organ in situ would be very valuable. This photo shows how much tissue can be obtained with a single puncture (glomerule et tubuli).<sup>2</sup>

Examination with Xrays, cystoscopy and to a certain degree the modification of this latter within serous cavities, threaten on account of the astonishing picture which they render so quickly, to throw several valuable methods into the shade. It will be for the future to estimate my simple manner of progress, a modest addition to the already partly known, but unjustly abandoned methods.

[The lecture was accompanied by demonstration of slides of: pleural exudate in section (cancer, mediastinal tumor, myxosarcoma), ascites in section (cancer, kystoma papilliferum), urine in section (papillom, cancer), puncture-section from cancer in the lymphatic glands and mamma, sarcoma of the tibia and of the skull, aberrant suprarenal tumor, melano sarcoma, milt (hyperplasia, fibro-adenoma, amyloid), liver (gall-stases, amyloid) and kidneys (tissue). Besides cases of puncture-diagnosis in chylascites, osteoid-carcoma, pseudomyxoma peritonei, STERNBERG's lymphogranulomatosis etc. have been mentioned.]

<sup>1</sup> Once LITTEN broke the puncture-needle, which was removed from the milt some days later. He punctured the milt already in the pre-antiseptic time. without ever any troubles occurring.

<sup>2</sup> The puncture was performed at the p. m.



## Marcus. Influenza and nervous system in the epidemics in Sweden 1918—1919.

(Published in *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* Bd LIV 1920.)

HARBITZ. At the Pathologic-Anatomical Institute in Kristiania systematic investigations have been undertaken on the anatomical changes of the central nervous system in influenza. In order to compare with Dr. M's lecture, I shall shortly mention our most important discoveries.

Meningitis was very rarely found macroscopically, (if found, it was of otogen origine), but oftener microscopically. Oedema of the meninges was more usual. Genuine encephalitis was very rare, and especially we did not observe any case of localised hæmorrhagical encephalitis, which according to all accounts has been relatively frequent during the last epidemic. Even genuine microscopical inflammatory processes were rarely found in the substance of the brain. But the most usual was small hæmorrhages. One of the assistants at the Institute, Dr. SOMMERFELT, will later on give an account of this.

We have also observed a case of myelitis and neuritis caused by influenza and mostly characterised by degenerative changes; in an exhaustive work on the pathological anatomy in influenza, which will be published in *Norsk. Mag. f. Lægevidenskab* 1920 we shall later on render an account of this.

The changes in the blood-vessels which Dr. M. described were most interesting, both because they greatly resembled luetic changes and because I have seen similar changes in a pronounced case, which Dr. S. also will speak of.

## Folke Henschen. Nephritis in dogs and cats.

The pathology of renal diseases in domestic animals does not show the same degree of progress as that which for the last 15 years has taken place in the renal pathology of human beings. There is certainly no lack of scientists who have tried to apply the modern views on human renal pathology with regard to domestic animals, but the views of the manuals generally

used are only as yet marked by the efforts and results of the nineties.

On the basis of present knowledge of renal diseases in human beings it is then tempting to try to penetrate into the great as yet but little investigated domain of renal diseases in domestic animals. Partly hereby contributing to found the reconstruction of the veterinary renal pathology necessary in future, and partly if possible from this new domain, to throw a new light on human renal pathology.

My examinations comprise all domestic animals, but to begin with they especially concentrated themselves on the carnivorous dog and cat in which the frequency of renal diseases according to old experience is remarkably great. I shall here only speak of the renal pathology of these animals. The series which I have examined comprises about 220 dogs and more than 50 cats, and they are for the greater part taken from the pathological institution of the Veterinary High School and from a private establishment, where small domestic animals are put to death (both in Stockholm.) No special selection was made but all the animals which have been utilised, both those that were well and those that were ill, have been examined during a certain period.

In the explanatory account which I render here, I build on the general scheme of renal diseases in human beings, which VOLHART and FAHR have indicated.

*Nephroses* often occurs in dogs and cats and for a great deal under the same circumstances as in human beings. Long ago they have been known and have been described under the same name as formerly in human beings, but detailed histological investigations are almost entirely wanting. *Nephroses* are met with partly in the shape of a slight histological but difficult to prove »trübe Schwellung», partly in the shape of a more or less pronounced hyalin-drop-degeneration of the epithelium of the main-parts in febris epizootica canis (distemper), grave cases of gastroenteritis, pneumonia, purulent endometritis, wound-infection, which are only the main-causes. The nephrotic fatty degeneration of the renal epithelium which is so usual in human beings is hardly ever observed in carnivorous animals. It is to be noticed that the kidneys of dogs generally show a physiological fatty degeneration of the medullar tubes corresponding to an often high

degree of fatty infiltration of the straight part of the main-tubule (the end part). The cortex of the cat's kidneys is in full-grown animals physiologically intransparent yellow-white which is due to a high degree of fatty infiltration especially of the twisted parts of the main-pieces. In nephroses in carnivorous animals no rise in the morphological contents of fat can as a rule be proved. But several observations point to the possibility of nephrotic *reduction* in contents of fat. It is well-known that kidney-alterations in these animals may be accompanied by an often high grade of lipuria. In lipuria in different types of septic intoxication I have proved, besides a hyalin-drop-degeneration, which essentially resembles the usual in nephroses in human beings, a secretion of fat which is often very pronounced from the physiological fat parts of the tubuli. The fat appears in lumina in the shape of small drops, which in the pyramid flow together and become long cylinders of fat. This phenomenon, which may be indicated as a *nephrotic fat-hypersecretion*, might also be considered as a type of fatty degeneration (analogical with the pathological expression of phlegm-hypersecretion-phlegm-degeneration). The nephroses of the carnivorous animals are generally acute. No case of nephrotic renal atrophy has been observed. Amyloid-nephroses occur, — but they are very rare.

Cases of certain acute and diffuse glomerulo-nephritis do not occur in my casuistic, nor cases which are to be explained as more recently developed types of same. The appearance of glomerulo-nephritis in the same modern sense as with human beings can certainly not be denied; but on the basis of this series of cases one may venture to maintain, that this type of nephritis is of no special significance in carnivorous animals, neither in the acute stage, nor as a producer of renal atrophy.

I suppose the acute interstitial lymphatic nephritis is the most usual type of acute nephritis in carnivores. Histologically, it greatly resembles nephritis in human beings with scarlet-fever. It is found in dogs in all types of dog-ill, especially when there is pneumonia, in other pneumonias, in pyometra, in wound-infections & other infectious diseases; at times it seems to develop relatively independently already from the beginning. The infiltrations which as a rule are purely lymphocyte, may sometimes be mixed lympho-leucocyte; in some cases even small central necrosis were observed. The bacteria

have not been proved histologically but by cultivating from infiltrates, staphylococci were obtained in several cases. The further development of the acute infiltrations may be followed without difficulty: the lymphocyte elements which in the beginning are relatively big are replaced by small lymphocytes, fibroblasts occur, the glomeruli within the domain of infiltration atrophiate or are hyalinised, the capsules thicken and the tubuli are atrophied. The place of the process is gradually transformed into a cicatrix, which corresponds to a contraction in the surface of the kidney. Often we meet with facts which must be explained as being old processes which have become acute, or as acute interstitial nephritis in connection with renal atrophy developed in the above mentioned manner.

With regard to the appearance of renal atrophy, so usual in dogs, different views have been expressed. PORCHER and other French authors look upon it as being a »rein sénile» produced by a chronic toxic effect, especially from the intestine; SEIBEL consider it due to an acute glomerulo-tubular nephritis. WALL explains it as an »arteriosclerotic renal atrophy» or as a »chronic intoxication kidney». According to my idea, the most of these renal atrophies, so usual in dogs, are due to acute interstitial — non-purulent nephritis. The renal atrophy in dogs is thus in the most cases a chronic interstitial nephritis in the real sense of the word. Their great frequency is easily explained by the great frequency in the primary diseases — especially dog-ill and pneumonia — mostly in young dogs. The renal atrophy of dogs is generally focal: the parenchyma in between is intact. This also explains why renal atrophy can exist so long without giving distinct clinic symptoms. If in a clinically latent atrophy the focal inflammation does not heal, but spreads, or if the still healthy parenchyma is harmed by nephroses or new acute infiltrations, renal insufficiency will easily occur. Many dogs also die of uræmia.

This opinion of renal atrophy in dogs, which I have exposed here, also seems adapted to throw light on the pathogenesis of the different types of renal atrophy in human beings especially on the question of the importance of nephritis in scarlet-fever for the appearance of renal atrophy. According to prevailing ideas, I suppose that its pathogenetic im-



portance is small. FAHR says in 1914: »Über die Ausgänge der nicht tödlich verlaufenden Fälle von interstitieller Nephritis sind wir sehr wenig unterrichtet. Eine richtige Schrumpfniere dagegen haben wir bis jetzt auf der Basis der interstitiellen Nephritis noch nicht entstehen sehen». ASCHOFF is of the same opinion (1919): »Über die Ausheilungsprozesse der interstitiellen Nephritis ist man sehr wenig unterrichtet. Nur mit Wahrscheinlichkeit kann man — gewisse Fälle von sogenannter genuiner Schrumpfniere oder sogenannter Granularatrophie auf die interstitiellen Nephritis zurückführen». Comparative investigations might perhaps contribute to the solution of the question. The importance of the acute interstitial — non-purulent nephritis for the appearance of renal atrophy in human beings is no doubt underestimated.

Often hæmotogenous renal affections, such as dissiminated purulent nephritis and embolic infarction do occur, though rarely in dogs.

In spite of statements of arterio- and arteriolosclerotic changes in the kidneys, and in spite of much investigation, I have not been able to prove these in my series of cases. The aortasclerosis so usual in old cats and dogs seems rarely to be connected with changes in the renal vessels.

Also *other types of renal atrophy* occur, though more rarely in cats and dogs. In my casuistic is a very striking case of *pyelonephritic renal atrophy* (a bitch with pyometra died of uræmia). Also cases of *hydronephrotic renal atrophy* are known.

Amongst the changes which occur in other organs in connection with renal diseases I have especially examined the appearance of *cardiac hypertrophy in renal atrophy in dogs*. This change has already long ago been mentioned in veterinary records. Judgement must however be passed under greater criticism than formerly, and is considerably more difficult than in human beings. An examination as to the weight of the heart in dogs with sound heart and kidneys, which I have performed in a series of 364 dogs shows, that the relative weight of the heart varies greatly according to size and race. Big dogs generally have a smaller relative weight of heart than small dogs. Quiet races, watch- and pet-dogs such as St. Bernhards, poodles and Ulmer-dogs have a relatively lighter heart than lively and energetic races such as pinchers, terriers and



badger-dogs. Poodles generally have a physiological atrophy of the heart, the genuine hounds, setters, pointers and retrievers have a physiological cardiac hypertrophy. Only with knowledge of the greatly varying relative normal weight in different races of dogs are we justified in maintaining that the renal atrophy in dogs produces cardiac hypertrophy. My investigations now show that a hypertrophy of the heart which is far above all normal variations within the race, may often be proved in subacute and chronic interstitial nephritis in dogs. But as a rule no hypertrophy of the heart occurs, not even with a macroscopically very distinct cicatricial kidney.

This one may venture to put into connection with the focal spreading of the renal changes, which leave great parts of the parenchyma intact and are as it seems in accordance with the circumstances in human beings with nephritis in scarlet-fever. (FAHR.)

The investigations will be published more exhaustively.

### Lauritz Melchior. On the pathogenesis of tubercular peritonitis.

By thoroughly examining the results of all the post mortem examinations performed at Kommunehospital, Copenhagen, from  $\frac{1}{1}$  1914 to  $\frac{31}{6}$  1919, where tubercular peritonitis in the strictest sense of the word was found, — such as troubles of a more or less diffuse nature consisting of inflammatory changes, acute or chronic, in connection with decided tubercular processes — the author has tried to attain a better understanding of the genetic relations of this disease, which most investigators consider very obscure. Possibly, we may thus also be able to throw some light on different other peculiar and apparently paradoxical relations in the pathology of the disease. Among 4572 post mortem exam., decided tubercular peritonitis, such as the mentioned above, was found in 36, that is about 0,8 %.

The author takes it for granted that the tubercular peritonitis is always a *secondary* localisation of tuberculosis, at any rate where there is a question of *metastatic* infection, or an infection from the intestinal tube, or an infection of continuity. In acute miliary tuberculosis the peritonæum is so to speak never affected — (in the authors series of cases only in one

patient, a child of 3 months) — but it is not necessary that the peritoneal trouble should be caused by this as a caseous tuberculosis of the mesenteric glands was also found.

Many authors consider infection of the intestinal tube to be the essential cause for the disease, and this may no doubt be so, even if the mucous membrane of the intestine at the p. m. does not seem to be changed. But where the p. m. does not prove any disease of the intestine or of the mesenteric glands, the author thinks he is justified, from a genetic point of view, in excluding infection of the peritonæum through the intestine.

The series is divided into 3 groups: children, women and men and the line is drawn at the age of puberty.

The first group consists of 7 children, 4 boys and 3 girls, from 3 months to 7 years old. The predominant feature in the general appearance of these cases is the tuberculosis of the lymphatic glands, especially of the mesenteric glands (6 cases). Tuberculosis of the small intestine was also found in 3 of these, and in the remaining 3 there was no macroscopical tuberculosis of the intestine. The lungs were only much affected in 2 cases, (in 2 quite sound), the pleura only in one, the other organs were not affected or inconstantly so. In the 7:th case, a girl of  $1\frac{3}{4}$  year there was diffuse tuberculosis of the internal genitalia, a few cicatrixical changes of the mucous membrane, probably from former ulcers.

As far as we can judge from so small a series, the enterogenetic infection seems to be the most frequent in children with tubercular peritonitis.

The second group consists of 14 women from  $13\frac{1}{2}$ —84. In no less than 12 of these cases, considerable changes of the internal genitalia, especially of the Fallopian tubes, are universally found. The disturbances of the other organs are much more inconstant and it must especially be remarked, that only in 4 cases are there large or even fairly extensive ulcerations of the intestinal tube (mostly in the large intestine), while 8 cases do not show any trace of intestinal tuberculosis; in 1 of these there was however a slight tuberculosis of the mesenteric glands. The lungs were quite sound in 2 of the cases, and only in 4 were there considerable changes of the lungs and of the bronchial glands. Likewise the changes of the pleura

were generally speaking of small extent and of little importance, and the other organs were often not affected at all.

Thus, there must be a genetic connection between the tuberculosis of the genitalia feminina and the tubercular peritonitis in women. This circumstance is also known from former publications, and is also evident from the fact that the above mentioned series contains practically all the cases of tuberculosis of genitalia interna feminina which have had a post mortem performed at the time in question.

The author questions the possibility of peritonitis being the primary or secondary cause in this connection and concludes: as tuberculosis of the genitalia interna appears in so predominant a number of cases in the serie, as in many of these no other satisfactory origin of the peritonitis can be found, and as a special intestinal trouble can be ruled out as a source of infection in at least half of the cases, and as furthermore a hæmogenous infection of peritonæum is hardly probable — a primary is excluded — it is natural to suppose, that the peritonæum in women most frequently is infected by genitalia interna. So that BROUARDEL'S old theory from 1865 is right, that: »Peritonæum in women suffering from tuberculosis of the pelvis plays the same part as the pleura in tuberculosis of the lungs.»

With regard to men (3rd group: 15 cases from 17 to 76), we first see the well-known relation between tubercular peritonitis and cirrhosis of the liver, which is found with similar frequency as by other authors (VIERORDT, NOTHNAGEL) — 6 out of 29 cases of tuberculosis of the peritonæum in adults. The coincidence is no doubt due to the favourable conditions in liver-cirrhosis for localisation of virus in the abdominal cavity, when there is a previous infection of the organism. The big figures for tubercular peritonitis in men, which several statistics show (especially together with cirrhosis) may be due to a confounding of chronic non tubercular polyserositis with tubercular polyserositis. Also with regard to this group, tubercular intestinal trouble is thrown into the shade as a pathogenetic instance, as in 9 cases no tuberculosis of the intestines or of the mesenteric glands was proved. Neither were there any changes of the urogenital organs.

But tuberculosis of the lungs and of the pleura was found in much greater number and to much a greater extent in this group than in the former; changes in the organs of the thoracic

cavity are then the most probable pathogenetic instances for the greater part of adult men with tubercular peritonitis, and this should then be a link in a tubercular pleural-peritonæal affection, originating with tuberculosis of the lungs or of the bronchial (mediastinal) glands.

### *Discussion:*

HARBITZ. I only wish to call to mind Prof. HEIBERG's important and fundamental work on the urogenital tuberculosis, where also the tubæ are drawn forward as a frequent starting-point for tuberculosis of the peritonæum. This observation Dr. BORCHGREVINK has fully ascertained.

We must now take it for granted, that the very many cases of tuberculosis of the peritonæum in women are caused by a so called primary tuberculosis in the tubæ.

Surgical experiences fully confirm this.

The first group: tuberculosis of the peritonæum in children (7 cases), seems to me too small to draw any general conclusions from. The bowel, the mesenteric glands included, is often the starting-point of the illness in children, but in girls this is frequently in the tubæ.

It was most interesting to hear prosector M's experiences of the tuberculosis of the peritonæum, beginning in other serous cavities, with men especially in the pleura, so that, if I rightly understood Dr. M. the tuberculosis of the pleura, has diminished and that of the peritonæum dominates. I also think, that it is correct that »polyserosites» are more frequent, than we suppose.

Tuberculosis in a serous cavity is however not rare as an isolated phenomenon. I have seen some cases of isolated tuberculosis in the pericardium in old people, especially in men, without infection of the other serous cavities and without any proved starting-point. So far one is tempted not to condemn the hæmatogenous method of infection.

JACOBÆUS. In the exud. pleuritis I have by thoracoscopy seen fresh tubercles on the pleura parietalis. I have thus in not so few cases found that the visceral pleura was free from tubercles while the pleura parietalis and diaphragmatica were quite covered with them. If it is always, as we believe, a small pulmonary focus in the lung, which penetrates and in-



fects the pleura, we ought to find the primary tubercles in the visceral pleura.

I have formed the opinion, that in tuberculosis of the pleura, as in that of the joints, where a bone-focus sometimes works its way in and infects the joints, or sometimes we see a primary synovial-tuberculosis, we can get a form of tuberculosis, which originates with a focus in the lung, another form which in a hæmatogenous manner should give synovial infection of the pleura, specially localised to the pleura parietalis and diaphragmatica.

As yet our material is not good enough for deciding the question.

MELCHIOR. I wish to thank Prof. HARBITZ and Prof. JACOBÆUS for partaking in the discussion. The object in my lecture was to overthrow the still prevailing view of the tubæ being infected from the peritoneal sac, not vice versa. I regret the lack of material with regard to juniors. I do not believe in primary tubercular infection of the serous cavities, even if the case mentioned by Prof. HARBITZ was most interesting.

Prof. JACOBÆUS' thoracoscopy might be of the greatest importance in studying the tuberculosis of the serous membranes »in statu nascendi».

### **Chr. Saugman. On the results of pneumothorax-treatment in tuberculosis of the lungs.**

At Vejle fjord Sanatorium there have from 1906—19 been treated 400 patients with artificial pneumothorax, with about 10,000 inflations in all. In 1910—12 two deaths occurred at the very beginning of the treatment (embolus), but later on after a more careful technique had been established no deaths have occurred place. In a series of 277 patients the operation-mortality for the first treatment is thus below  $\frac{1}{2}$  %. A case of temporary hemiparesis in a patient, who had been treated for several years and no doubt caused by pleural reflex has previously been mentioned.

For statistics, patients discharged 1907—16 (in a single table up to 1917) have been used. During this time 257 patients



with bacilli in the 3rd stage treated with pneumothorax were discharged. In 172 cases we succeeded in finding open pleura-space, in 85 (32 %) the treatment had to be given up on account of adherences. The fate of the 85 patients makes a standard in comparison with the 172, as the two series are analogical. The results of the investigations as to their fate in 1919 will be found in table 1. a, and in the total and unsifted number of cases, b, after a series of cases which beforehand were hopeless have been excluded. Table 1. b, shows what really can be obtained by pneumothorax-treatment. The subsequent fate of the patients is seen in table 2. Of all the figures we see the beneficial effect of the pneumothorax-treatment.

**Table no. 1. Patients discharged from 1907—16 incl.  
State of health in January 1919.**

**a) The total, unsifted number of cases.**

	Treatment technically possible.		Treatment technically impossible.	
	Number	percent	Number	percent
1) Capable of ordinary or light work . . .	55	32.0	9	10.6
2) Incapable on account of tuberculosis . .	5	2.9	3	3.5
3) Dead from tuberculosis . . . . .	109	63.4	71	83.5
4) Ill or dead from other causes . . . .	3	1.7	—	—
5) Unknown . . . . .	—	—	2	2.4
	<b>172</b>		<b>85</b>	

**b) Same table after the hopeless cases have been excluded.**

	Number	percent	Number	percent
1) Capable of ordinary or light work . . .	55	38.5	9	11.8
2) Incapable on account of tuberculosis . .	5	3.5	3	3.9
3) Dead from tuberculosis . . . . .	80	55.9	63	81.8
4) Ill or dead from other causes . . . .	3	2.1	—	—
5) Unknown . . . . .	—	—	2	2.6
	<b>143</b>		<b>77</b>	

In series no. 1 the tuberclebacilli disappeared in 39 % of the cases and in series no. 2 in 12 %.

## 2. Treatment technically possible.

	In the course of									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 years
1) Capable of ordinary or light work . . . . .	42	45	41	37	31	30	32	23	26	30 (%)
2) Incapable of work on account of tuberculosis . . . . .	25	18	13	10	6	5	5	5	0	0 »
3) Dead from tuberculosis . . . . .	32	37	46	53	62	65	63	72	74	70 »
<hr/>										
The statistics comprise 161 142 132 114 96 80 68 39 19 10										

## 2. Treatment technically impossible.

	In the course of									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 years
1) Capable of ordinary or light work . . . . .	20	19	21	19	17	14	16	19	0	0 (%)
2) Incapable of work on account of tuberculosis . . . . .	20	25	18	13	11	8	4	6	0	0 »
3) Dead from tuberculosis . . . . .	56	56	60	68	72	74	80	75	100	100 »
<hr/>										
The statistics comprise 78 73 65 54 46 36 25 16 6 1										

In patients discharged 1907—1917 pneumothorax was still maintained in 22 cases in January 1919; 20 of these were capable of work and 2 incapable.

## Pneumothorax was maintained

in 1 case . . . . .	11 years
» 1 » . . . . .	9 »
» 1 » . . . . .	7 »
» 1 » . . . . .	6 »
» 4 cases . . . . .	5 »
» 5 » . . . . .	4 »
» 4 » . . . . .	2 »
» 5 » . . . . .	2 »

In 44 patients, discharged 1907—17, who in January 1919 were discharged as able to work, the treatment of pneumothorax had ceased

in one case . . . . .	12 years ago
» » » . . . . .	10 » »
» 2 cases . . . . .	9 » »
» 3 » . . . . .	8 » »
» 5 » . . . . .	7 » »
» 3 » . . . . .	6 » »

in 7 cases . . . . .	5 years ago
» 2 » . . . . .	4 » »
» 6 » . . . . .	3 » »
» 6 » . . . . .	2 » »
» 7 » . . . . .	1 year »
» 1 » . . . . .	was uncertain.

In these cases the compression has lasted:

in one case . . . . .	$\frac{1}{2}$ year
» 2 cases . . . . .	$\frac{1}{2}$ —1 year
» 11 » . . . . .	1—2 years
» 17 » . . . . .	2—3 »
» 7 » . . . . .	3—4 »
» 2 » . . . . .	4—5 »
» 1 case . . . . .	5—6 »
» 2 cases . . . . .	6—7 »
» 1 case . . . . .	uncertain.

All these patients must be looked upon as being cured. The most of them do not feel any inconvenience after the serious attack, and in the majority of the cases it was a very serious attack.

Relapse after ended successful treatment occurred in 6 cases. The 2 of these were caused by neglect, too early interruption of the pneumothorax-treatment, so that there are really only 4 genuine cases of relapse.

In these the pneumothorax-treatment has lasted:

in one case . . . . .	1 year
» » » . . . . .	1—2 years
» 2 cases . . . . .	3—4 »
» 2 » . . . . .	4—5 »

The relapse appeared:

in 2 cases . . . . .	$\frac{1}{2}$ year	after the treatment had ceased
» 1 case . . . . .	1 » » » » »	
» 1 » . . . . .	2 years	» » » » »
» 1 » . . . . .	3 » » » » »	
» 1 » . . . . .	4 » » » » »	

Unfortunately we have no criterion which can help us in deciding when to stop the treatment. As a rule one should let

go at least 2, or better 3—4 years, but even then one cannot be sure of not getting a relapse. In doubtful cases it is better to continue the treatment than to stop it. The patients are as a rule quite fit after a couple of years of compression. I have mentioned a case of complete cure in a patient who was very ill to begin with; after 5 years of compression with unnecessarily high pressure there came pneumonia of the healthy lung and death (post mortem examination). 3 of the cured female patients have born children, the one even 2 after treatment. In 3 cases provoked miscarriage has been performed. 7 cases of alternating compression, first of the one lung and then of the other are mentioned, 6 died, but the 7th is still alive (4 years after the last treatment) and is well. In certain cases it is advisable to try alternating compression.

The influence of the exudate is seen in the table.

Among the patients discharged 1907—16 (after the quite hopeless cases have been excluded) (143), exudate appeared during the treatment at the sanatorium in 79 cases (31 big, 22 middle and 25 small exudates). In 4 patients exudate was found at the very beginning of the treatment.

The influence of the exudation the results:

	With exudate.		Without exudate.	
	Number	%	Number	%
1) Capable of work January 1919 . . . . .	31	37.3	24	40.0
2) Incapable    "       "       "       " . . . . .	4	4.8	1	1.6
3) Dead . . . . .	48	57.8	32	53.3
4) Ill or dead from other cause January 1919 . . . . .	—	—	3	5.0

Thus the effect was similar, in spite of several very suppurative exudates.

It must be remembered that the good results are ascribed to the combined pneumothorax-treatment and sanatorium-cure, and that the clientelage is relatively well off. The figures show that the pneumothorax-treatment is good and effective. It has obtained a sure position inside our therapeutic methods.

### *Discussion:*

v. ROSEN. Mentioned a case of alternating pneumothorax in a female patient at Romanäs Sanatorium, where good results were obtained. The case will be published in »Meddelande from Romanäs».



HOLMGREN. It was most interesting to listen to Prof. SAUGMAN'S experiences in the treatment with pneumothorax, and I fully agree with him in these matters. There was however one point, which I cannot but gainsay.

Prof. S. spoke of a certain case which was to prove the appearance of hemiplegia by a reflex from the pleura. For my part I find it hard to believe in the existence of the so-called pleura-shock. In the first place it of course seems most unlikely, that an interference in the pleura which has taken place hundreds of times without the least reflex being observed, suddenly in one sole case should give such a violent reflex as to cause hemiplegia. Secondly, this so-called reflex shows itself in exactly the same manner as the air-embolus. And to this comes in the third place, that the hemiplegia appeared in a patient, where the same procedure had been performed several times before without any reflex.

I am convinced, that we also in this case have to deal with an air-embolus, even if I cannot say how it occurred.

WÜRTZEN. Prof. SAUGMAN'S results with the Forlanini treatment are most complimentary to him. I must however say that they are hardly within the reach of others.

At Öresundshospitalet, Copenhagen, we began treatment with pneumothorax practically at the same time as they did at Vejle-fjord Sanatorium. In spite of this I have only had a few more than 100 cases. This points to our having been extremely careful from the beginning with the indications both regarding the spreading of the process in the bad lung and with the relative integrity of the «healthy» lung. And time has taught me to restrict these demands. In spite of this I have often felt the difficulties combined with the treatment, such as serous and purulent exudates etc.; and from the progress of the affection in the «healthy» lung may definite results have been spoilt.

We continue the treatment for 2 years. This is the shortest time of treatment and longer treatment is only exceptionally possible on account of the social and economical position of the patients. But when the patients seem cured after the treatment they are greatly threatened when they rebegin their work. Ability for work is a different thing in our patients and in those at Vejle-fjord Sanatorium.

Forlanini has said that the treatment should be continual.

and the conditions must be most favourable, where this can be done. I can therefore say that on the whole I am certain that the Forlanini-terapi is a priceless expedient in a great number of cases which beforehand are fit for it, but the majority of these is rather restricted, not for medical, but for social reasons.

Thus we agree with BRAUER, who shows the unusually great difficulties there are in trying to estimate a method statistically. My experiences from my private patients also show this distinctly, as the circumstances here are so much better.

PETRÉN. I have just a few words to add to those of Prof. HOLMGREN about the case with »pleural shock». As the symptoms here were those of hemiplegia, the reflex must have been to the one hemisphere of the brain. I think that it is perfectly contrary to our conception of the function of the nervous system, that a reflex from another organ should be able to act only on the one hemisphere. Change in the respiration or in the action of the heart or whatever usual phenomenon of the inner organs might be looked upon as a reflex, but not as a phenomenon, which we must ascribe to only the one hemisphere of the brain. Furthermore, the disease which Prof. S. mentioned has appeared in this manner: the first day, a light hemiplegia, the second day, paræsthesia and the third day the symptoms had disappeared.

These symptoms are quite well-known. We often see them in cerebral arterio sclerosis caused by a small vascular injury (autochthon-thrombus), which develop a more or less pronounced narrowing of the lumen of an artery, the effects of which are emollition. In my opinion there can be no doubt, that in the case of Prof. S. there was a question of just a light vascular injury. There is no reason under such circumstances to doubt that this may be ascribed to an airembolus. The importance of the observation for my part consists in this, that it teaches us, that air-embolus exeptionally can occur in connection with inflation of N, even in patients who already have a pneumothorax.

How is one explain the air getting into the pulmonary vessels in similar cases? Is it by the bursting of the pleura, (did the inflation take place under high pressure)? Or does it happen in yet another way?

HOLMBOE. The case of pleural-shock which Prof. S. mentioned, seemed to me to be a pronounced case of air-embolus. Among 125 cases of pneumothorax I have had one case of air-embolus in a patient with big pneumothorax cavity. The patient was treated for years without having had any complications, when there was a sudden collapse with amaurosis and fits. — A possible explanation of this was found shortly after. — A patient with big pneumothorax without visible adherences, who had been treated for several months, showed in thoracoscopy 6 strings of adherences in the pneumothorax cavity, which were not visible by X-rays. There is no doubt that one may risk getting an air-embolus, if the needle gets into such a string of adherences, the presence of which it is not possible to ascertain.

SAUGMAN. I agree with Dr. WÜRTZEN that the difference in the clientele will make a great difference in the results attained and also in the indications.

As to Prof. PETRÉN's and Prof. HOLMGREN's remarks about the case of supposed pleural-shock mentioned, I shall give the case in detail.

It was a woman, who had been treated for several years and she had a big pneumothorax, which she had acquired years ago. For a certain time she treated herself, but during the time in question she came to me and got her monthly inflation. She had just lost her fiancé and was greatly distressed. I was imprudent enough to talk to her about it just before the inflation. As proved stethoscopically and by X-rays her pneumothorax was very big. During the examination with X-rays I had as usual on the skin marked the contour of the lung and punctuated with an ordinary KJER-PETERSEN's needle outside the rim of it, so that I am absolutely certain of not having struck the lung. The pressures were typical, but as we sat talking with her during the inflation we did not notice that after having taken about 500 cm.<sup>3</sup> quite suddenly she got a pressure of about 30 cm. H<sub>2</sub>O, while otherwise she generally only rose to 17 cm. I turned the tap at once and lowered the pressure, but at this moment she became a paresis of the right side.

The only thing which can explain the heterodox notion of focal spasm of the vessels of the brain after a universal action on the pleura is a shock of this latter. But this seems to

me most improbable in this patient, who formerly and for years had been treated with pneumothorax, so that the rise in pressure was relatively small. The normal pressure speaks against the needle having struck an adherence and also the fact that the attack came after 500 cm.<sup>3</sup> had been inflated. Thus I must still insist on the attack being due to a reflex and not to an air-embolus, however curious this may sound.

### **N. Rh. Blegvad. Treatment of tuberculosis of the larynx with arc-lamp baths.**

At the Municipal Hospital for Tuberculosis in Copenhagen. (Öresundshospitalet), we have for the last 2 years and a half used universal arc-light baths as treatment in tuberculosis of the larynx. The technique of the treatment is as follows: The patient lies down, undressed in front of 3 powerful arc-lights (20 Ampères). There is in our bath-room accomodations for 4 patients. They get a bath every day, beginning with  $\frac{1}{4}$  of an hour, next week  $\frac{1}{2}$  of an hour, the third week  $\frac{3}{4}$  of an hour and finally after 4 weeks have gone they have an hour's bath every day. On account of want of space in our bath-room we have not been able to let the baths last longer. As we only have one bath-room and many patients with tuberculosis of the larynx we have not been able to treat them all with lightbaths. The want of space has given rise to other difficulties, viz., that we have not been able to retain the patients in the hospital as long as we should have liked to. Therefore the most of them have for a shorter or a longer period been treated as outpatients, they have been living in town often under very bad conditions, have had to work (several have been mothers with many children) and they have had to come to the hospital for treatment daily, often a long way in bad weather. It is therefore not to be wondered, that under such circumstances they have not been as conscientious with their treatment, as one might have wished for and that the general state of health has not improved as much as the tuberculosis of their larynx. In judging of the results of the treatment it must also be remembered, that the most of the patients have had severe tuberculosis of the larynx (3rd stage according to Turban's plan) and on the whole have



been rather sick. The fact of their being treated at a hospital and not in a sanatorium also proves this.

74 patients in all have been treated. In 17 cases, the tuberculosis of the larynx was cured. In 12 the cure was complete, while in the 5 others the mucous membrane still remains a little red, but there are no signs of active tuberculosis. In 35 cases the throat improved, in 16 of these cases there was considerable improvement and in 19 somewhat less. In 6 patients there was no special change to be traced and in 16 the tuberculosis of the larynx progressed in spite of the treatment. Several of these 74 patients are still under treatment so as to secure and improve the result. In the most of the first treated I have only used light-baths so as to get »pure» cases, but in many of the latter there has at the same time been local treatment of the larynx, especially galvanocaustic ad modum Grünwald and the results have been considerably improved hereby.

I will venture to demonstrate a series of partly schematical drawings, which illustrate the results of the treatment.

*No. 1* serious large granulating ulcerations of the right vocal cord and cured after 2 months of light-baths and painting with lactic acid; after an examination 9 months later the larynx was still normal. *No. 2* had granulating ulcerations on the back part of both vocal cords and in the reg. interaryt. After 4 months treatment with light-baths, the state was normal and has continued 9 months after treatment was concluded. *No. 3* had oedema around both cart. aryt. with restricted mobility of the vocal cords (involvement of the artic. crico-aryt). The patient recovered after 2 months of light-baths and the cure has been confirmed by an examination after 1½ year had elapsed. *No. 4* had an ulcerative infiltration of the reg. interaryt, which was treated galvanocaustically and with light-baths. In the course of a year the patient was cured and is well now a year after the treatment. *No. 5* had big granulating ulcerations on the left vocal cord and infiltration of the reg. interaryt; cured in the course of 6 months. *No. 6* had an enormous ulcerative infiltration in the left plica ventric. 3 galvanocaustic operations were performed in the plica ventric. and the patient was treated with arc-light baths. A cure was obtained in the course of 3 months. In *no. 7* the mucous membrane was a deep diffuse red, there were granulating ulcerations of the right vocal cord and infiltration of the reg. interaryt. Excision of the granu-



lation of the vocal cord was done with the double curette of cords and a deep galvanocaustic operation of the infiltration: for 6 months the patient had light-baths and eventually he was sent to Norway with an almost healed larynx. According to a specialist in Christiania his larynx is now — 6 months later — perfectly normal. No. 8 had granulating ulceration of both vocal cords and great involvement of both crico-aryt. joints, with complete aphonia. After a year's treatment with light-baths there is no visible tuberculosis of the larynx, and her voice is almost clear. No. 9 had ulcerations of the vocal cords and infiltration of the reg. interaryt. For 6 months she had light-baths and was then removed to Boserup Sanatorium with an almost normal larynx. According to communications from the sanatorium, larynx is now, 1 1/2 year later, perfectly well. No. 10 had a very serious infiltrating tuberculosis all over larynx. Through treatment with light-baths alone, the vocal cords became normal, the ulcerations disappeared and the infiltration diminished. For a long time he was treated as out-patient but eventually he died. Also no. 11 died from tuberculosis of the lungs. She had a small infiltration of the reg. interaryt, which disappeared after 8 months treatment with light. No. 12 is I suppose, my best and most astonishing result. A man with a serious tub. of the lungs in the 3rd stage. When I examined him for the first time, February 23rd 1918 he had a tremendous infiltration of the larynx with big ulcerative infiltrations everywhere, oedema of the reg. aryt. He was very hoarse, and had pains when he swallowed. First the epiglottis was removed and after that he was treated with light-baths. In the course of a year the larynx was normal, except for some retraction of cicatrixies. No trouble in swallowing, the voice almost clear.

Of the 5 almost cured patients, there are 2 who still are under treatment, and it is to be hoped that they will recover completely. The other 3 have been discharged and have not come to be treated since.

Of the 16 cases, where considerable improvement of the tub. of the larynx was obtained, the 3 are dead. The one wished to be discharged, stopped her treatment and died later from tub. of the lungs; the second died from influenza and the third from a perforated peritonitis. In the 6, galvanocaustic of the larynx was performed and 2 were painted with lactic acid. I will show you drawings of their larynx so that you

may see, that as a rule there is a question of considerable changes of the larynx and that the progress in many cases is astonishing.

Among the 19 patients whose larynx-trouble has improved slightly, there are 3 under treatment still, so that we by continuing the treatment may hope for greater improvement. 12 are dead, and 4 interrupted the cure after a short time. On the whole many of these patients have broken off the light-treatment much too soon, be it that they have simply stopped away, or be it that they have gone into the country or to sanatoriums. The most of them have only had light-baths for 1—2 months, at the most for 7 months. Time after time I have seen these patients, who for some time have been without treatment come back with a much aggravated larynx-trouble even if in the meantime they have been under sanatorium-treatment. Often a long and careful treatment is required to cure a tub. of the larynx.

In 10 of these patients the general state of health improved partly also the stethoscopy, during the treatment, but in the 9 remaining it did not change or got worse in spite of the improvement of their larynx. This is a circumstance which also at times was found in patients with greatly improved or perfectly cured tub. of the larynx. Many of these patients died later from tub. of the lungs.

In 6 patients the tub. of the larynx remained stationary, but the 4 only had light-baths for a very short time (from  $\frac{1}{2}$  of a month— $2\frac{1}{2}$  months). No. 5 had light-baths for 4 months without improvement of the general state of health or of the larynx; the treatment was then stopped. No. 6 had a very serious tub. of the larynx, which I think has been stationary for several years and which in spite of enormous granulations of the epiglottis and of the plicæ ary-epiglott. is extraordinarily indifferent, so that the patient has no pains whatever by swallowing.

Among the 16 patient whose tub. of the larynx in spite of treatment got worse, there were 8 who were very ill with considerable tub. of the larynx, and who only had light-baths for a short time. 6 of these died shortly after beginning the cure. Of the remaining 8, 4 are still under treatment. They have certainly had light-baths for  $2\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$  months and one has been treated with galvanocaustics, but it has as yet had

no effect. In the 3 cases the general state of health has improved and there is a possibility that they may get better if the cure can be continued. But the fourth is constantly getting worse, his tub. of the larynx is much increased, his general state of health is bad and there does not seem to be much hope of recovery. The 4 last, whose tub. of the larynx got worse, all had light-baths for a long time (5—9  $\frac{1}{2}$  months) and were also treated surgically with galvanocaustics: removal of epiglottis, removal of infiltrations with double curette but it was of no avail, and I understand that 2 of them are dead.

The effect of light-baths is most prompt with ulcerations; they often disappear without any other treatment. Also in cases of oedematous swelling of the *reg. arytaen.*, the cause of which presumably often is disease of *artic. erico.-arytaen.* In this type of tub. of the larynx it is of greater importance, than in the other types, to make the patient be silent so as to procure the necessary rest of the joint. I order all my patients with tub. of the larynx to be silent; they are however allowed to whisper, that is to say to speak with complete aphonical voice; in this manner of speaking there is no movement of the vocal cords, as the sound is produced in the larynx. The light-baths may also have a beneficial effect on the infiltrations, but if they are fairly big we must use other means to remove them, and for this I will especially recommend the deep galvanocaustic. This treatment, even when performed most energetically, only brings about quite a small local reaction and may be done without pain under local *anæsthesia*. There is only one drawback viz. the accidental burning of close lying points of the larynx, and these may be slow in healing. Removal of the epiglottis (with Alexander's guillotine) I only use as a palliative operation to ease difficulties in swallowing caused by ulcerations on the edge of the epiglottis; it can in such cases give splendid results. The light-baths moreover often have a splendid effect on the pains which often appear with tub. of the larynx.

As mentioned before the improvement of the tub. of the larynx is often simultaneous with that of the lungs. But in many cases there is no parallelism between the two. I have given several examples of patients whose tub. of the larynx was completely cured and at the same time their lung-trouble got worse; in fact some of them died. And on the other hand

there are patients, whose general state of health improved, while their tub. of the larynx was not affected by the light-baths or even got worse.

This again emphasizes the fact, that the tub. of the larynx like the genuine »surgical» tuberculosis, requires an independent treatment, and that one must not be content with hoping that it will be cured, merely because patient's lungs and general state of health improve during a sanatorium- or other treatment. Neither of these two things must be neglected in the treatment.

Even if the universal arc-light baths do not give quite as good results in tub. of the lungs as in the »surgical» tuberculosis, I think, that we on the basis of our results may be justified in saying, that hitherto no method has given as good results as arc-light baths combined with surgical treatment, especially galvanocaustic. If only one can get the patients under treatment at an early stage it is very rare, that the tub. of the larynx reaches the awful final stages, where difficulty in swallowing, great pains and dyspnoe prevail. The number of cases, where we of late years at the hospital had been obliged to give morphia-cocaine for the difficulties in swallowing or give alcohol-injections in the nerv. laryng. sup. is now much reduced, in spite of the most of our patients being very ill with tub. of the lungs and often having a serious tub. of the larynx.

But, one may ask, if several of these patients nevertheless die from tub. of the lungs, what is the use of curing the tub. of the larynx? Have you but once seen the sad sight of a patient with advanced tub. of the larynx in the final stage you must admit, that much is gained by saving him from such a terrible fate. I have no doubt, that better results might be attained if it were possible immediately to get *all* patients with tub. of the larynx into a sanatorium or a hospital where they could get light-baths and at the same time local endolaryngeal treatment by a trained laryngologist..

### **Carl Sonne. The mode of action of the universal light-bath.**

The undoubted therapeutic effect of the universal light-bath on certain types of tuberculosis has been proved by ROLLIER;



with regard to sunlight and REYN and ERNST have proved it with arc-light.

We do not know how the sunlight acts, but it is the general opinion, that it is the light's chemical effect: the effect which the light can produce without regard to the effect of heat, which produces the therapeutic effect.

This may be supposed to be so for one or several of the following 3 reasons:

1) Either because the observations as to the biological effects of the chemical light-rays seem to justify it, or

2) because the therapeutically active light-sources, especially the sun, the arclight, to a smaller extent the mercury-quartz light is such, that there can not well be other possibilities, the chemical effects of these light-sources being specific for them all, or

3) because the qualities which light furthermore possesses besides its »chemical» activity — are such that it is impossible to ascribe any importance to them, in this respect.

The two first points can be answered briefly:

Many effects produced by the chemical light-rays are known but none which for certain justify us in supposing that the therapeutic effect of the light-bath is due to them; and the therapeutic active light-sources, the sun, the arc-light and the mercury-quartz light besides having the peculiarity in common of being the three best known light-sources rich in ultraviolet rays, are also the three best known light-sources containing the most luminous visible rays.

With regards to the third point it is hardly to be doubted, that the cause for most people considering the chemical active light-rays as being the essential feature in the universal light-bath, is this, that they cannot ascribe to the light any other specific effect. This is because the definition of the term »chemical light-rays» as being the rays which are conditional for *all* the reactions, which the light can produce, without regard to heat, implies that the effects of the light only can be divided into two parts: a specific light-effect which we call »chemical» and a heat-effect. There is no third; and it seems easy to exclude the possibility of the therapeutic effect of the light-bath being due to an effect of heat. Much speaks against this. In the first place we know nothing about, that a supply of heat to the organism, either by conduction or radiation, is able to



give similar therapeutic results. Secondly it was to be expected that if everything was due to an effect of heat, a considerable rise in the bodily temperature would take place during the light-bath, but this has only been observed when the patient becomes very unwell during his bath, and where this on account hereof must be interrupted before the time is up. Thirdly the heat-effect with the mercury-quartz light seems to be very small, so small that sometimes special measures have been taken, so that the patient should not feel cold during the illumination (incandescent lights, heated rooms etc.)

In spite of what I have mentioned here, it is however seen that the light as heat-giver possesses peculiarities, and that in a pronounced degree, which have quite a specific effect on the organism, an effect which only formerly has not been fully observed.

You have no doubt all remarked the very uncomfortable hot and contracting feeling which the heat radiating from a hot stove can produce on the skin—especially on that of the face when it is exposed to it. It is quite a different feeling to that produced by the rays of the sun, even if the heat of these is quite as great as that from the stove. I suppose, RUBNER has been the first to draw our attention to this. In his researches published in 1895 he tried to explain, which of the artificial, so-called »earthly» light-givers, hygienically and economically are the most profitable to use in daily life. He then arrived at the result, that the greatest radiation of heat which we can endure from an »earthly» heat-giver, for instance a gas-burner, is 0,3—0,4 gr. cal. per minute on every  $\text{cm.}^2$  of the surface of the skin. And this applies to all »earthly» heat-and-light-rays, which RUBNER has examined. The sunlight may on the other hand occasionally radiate a much greater quantity of heat without giving anything like the same troubles.

CRAMER has thus on our latitude found, that the sun even in September in the middle of the day may radiate 1,00 gr. cal. per minute and  $\text{cm.}^2$ , and even the last day of December he has on clear days between 11—1 o'clock been able to measure 0,6 cal. Even in December, the sun, which then for us is anything but unpleasant, is able to give us a quantity of heat, which is almost double as big as that which we can

stand without pain, radiating from a hot stove instead of from the sun.

In connection with this, RUBNER examined the physical relations in luminous and dark rays. The cause that the light of the sun is endured so much better than the 'earthly' light, is of course this, that a very considerable part of the heat of the rays of the sun is due to the light-rays, while the equivalent of heat for the luminous rays of terrestrial light-givers only is very small, and their radiation of heat is almost entirely due to dark ultra-red rays.

In the table below we see the approximate relation between the equivalents of heat for *dark* (ultrared) and *luminous* rays in the usual light-givers, when the sum of the equivalents of each single light-giver equals 100.

The equivalent of heat for:

	<i>Dark rays.</i>	<i>Luminous rays.</i>
The sun . . . . .	70—80	30—50
Arc-light lamp . . . . .	80—90	20—11
Incandescent light . . . . .	96	4
Paraffine-lamp . . . . .	97	3
Mercury-quartz lamp (a little beyond)	0 a little below	100

It is very easy to confirm RUBNER's observations and prove that the luminous and dark rays of heat are felt differently. On testing the forearms of three different persons it was found that they could just endure the following radiating temperature of luminous rays:

J. $\frac{8}{4}$ 74°	K. M. H. $\frac{10}{4}$ 78°	C. S. $\frac{10}{4}$ 85°
$\frac{10}{4}$ 78°	$\frac{12}{4}$ 68.5	$\frac{12}{4}$ 86
$\frac{12}{4}$ 76		

and of ultrared rays:

J. $\frac{8}{4}$ 40°	K. M. H. $\frac{11}{4}$ 57°	C. S. $\frac{11}{4}$ 55°
$\frac{11}{4}$ 47°		

RUBNER has not entered into the question of why the two sorts are endured differently, and more recent light-biologists do not seem to have occupied themselves at all with these circumstances. It is not exactly a matter of the luminous rays penetrating deeper into the tissue; BUSCH has already in 1903 proved, that they do not do so. On radiating the outside of my cheek as strongly as possible, partly with luminous rays and partly with ultra-red, I attained the following result (holding

a thermometer in sulcus alveololabial. just inside the spot which is being illuminated):

Temperature where the cheek is held . . . . .	87°	55°
Temperature on the in- side of the cheek	{ before radiation . . . 36,2°	36,4°
	{ after               . . . 37,4°	37,7°
Maximum reached in about . . . . .	20 minutes.	10 minutes.

The heat from the luminous rays has thus not gone deeper than that of the dark rays and this in spite of the cheek having received considerably more energy from the luminous rays. This additional energy must then presumably be picked up by and carried away by the constant afflux and reflux of blood.

According to RUBNER'S figures we can at least endure 0,4 gr. cal. more energy radiated by luminous rays than by ultra-red rays. I have tried to calculate how great the heating of the blood in or just below the skin may be in this manner, and it is seen, that with strong radiation the temperature of the blood in this place rises to 42°—43° or 5—6 degrees higher than with the greatest irradiation with the ultra-red rays.

What becomes of the great heat produced by absorbed light? As mentioned before the temperature of the body should not rise particularly, at the most a few tenths during a successful universal light-bath; if the temperature rises to that of fever the patient feels unwell, and the light-bath is generally discontinued. The human organism is thus capable of regulating and doing away with the surplus of heat by means of perspiration and of increased radiation, especially from the surfaces which is not being irradiated. But here we then see a most peculiar effect of the specific irradiation of heat on the organism: The light is capable of heating a considerable part of the whole quantity of blood in the organism to a temperature, which probably may exceed the highest fevertemperature ever measured, without the temperature of the body necessarily being obviously increased thereby, and thus vital functions are eventually not injured, which probably otherwise would be the case during a state of fever. Such a specific effect on the organism cannot take place by any other process.

It is of course due to the special spectrum of absorption of the blood that this is able to absorb the great quantity of

light-energy. But the luminous rays on the other hand pass fairly unaltered through the skin and tissue-cells, which are filled with liquid, and only when the rays are very plentiful, will they be able to give a sensation of pain. It is different with the ultra-red rays; they are absorbed into the cells containing liquid, heating them quickly, so that pain occurs with much less energy.

By special experiments with animals it is now also possible to show, that the irradiated heat-energy irradiated by light may signify something quite different for the organism as a whole, and in reality it demands much greater capacity for heat-regulation than does the same energy irradiated to the same animal through dark heat-rays. Guinea-pigs and rabbits do not possess the fine capacity for heat-regulation of human beings, as different influences of heat in them very easily bring about great changes in the temperature of their body. If the coat is removed from off the back of white guinea-pigs or rabbits and they are exposed to irradiation from an arc-light, it is almost impossible to let the animals be only fairly near the lamp without a rise in the temperature of their bodies of 1 or several degrees (for instance from  $37^{\circ}$ — $40^{\circ}$ ). This is the case even when an electric ventilator during the whole of the process sends a vigorous current of air over the animals.

In the following experiments I have irradiated a series of guinea-pigs and rabbits partly with luminous rays and partly with dark ones, and as far as possible, by using a blackened thermometer, the same radiation of heat has been used in both cases. The light-rays have been filtered through water and glass so as to exclude ultraviolet and the greater part of ultra-red rays. In both cases the same fanning of the animals with an electric ventilator has been used so as to avoid the animals being heated by the conductive heat of the surroundings.

We thus find a very considerable increase in the temperature of the body on illuminating these animals; while with an irradiation with as far as possible a corresponding quantity of dark rays one is far from getting a corresponding increase under the mentioned conditions; on the contrary in the most cases we see a fall in the temperature of the body. This is of course due to the rendering of heat which is increased by the ventilation. In spite of this enormous effect of the ven-



Irradiation with <i>luminous</i> rays.				
Date.	Exper. animal	5p. bef.	Tp. after	Rise in temp. during irradiation.
24/6 19	Guinea-pig no. 0 . . . . .	37	38,8	+ 1,8
27/6 19	Rabbit » 1 . . . . .	38,6	40,3	+ 1,7
» »	» » 2 . . . . .	36,6	39,3	+ 2,7
5/8 19	Guinea-pig » 1 . . . . .	38,0	38,5	+ 0,5
» »	» » » 2 . . . . .	37,8	38,8	+ 1
» »	» » » 5 . . . . .	37,3	38,2	+ 0,9
» »	» » » 6 . . . . .	37,0	38,3	+ 1,3
» »	» » » 9 . . . . .	38,2	39	+ 0,8
» »	» » » 10 . . . . .	38,4	39	+ 0,6
Irradiation with <i>dark</i> rays.				
Date.	Exp. animal	Tp. bef.	Tp. aft.	Rise in temp. during irradiation.
24/6 19	Guinea-pig no 1 . . . . .	38	37	- 1,0
27/6 19	Rabbit » 1 . . . . .	38,6	38,4	- 0,2
» »	» » 2 . . . . .	38,9	39,2	+ 0,3
5/8 15	Guinea-pig » 1 . . . . .	37,2	36,8	- 0,4
» »	» » » 2 . . . . .	37,3	36,3	- 1
» »	» » » 3 . . . . .	37,8	38	+ 0,2
» »	» » » 4 . . . . .	37,8	37,3	- 0,5
» »	» » » 7 . . . . .	38,5	38,5	+ 0
» »	» » » 8 . . . . .	38,5	38,3	- 0,2

tilation the irradiation with luminous rays has thus nevertheless been capable of making the temperature of the body rise.

What importance can this specific heating of the blood have for the organism especially curatively speaking?

As we know there has for many years been spoken of the possible curative importance of fever; there can amongst other things be no doubt that the production of antibodies may be promoted by fever. (LISSAURE, FUKUHARA, LÜDKE). But whether fever generally speaking is beneficial, is rather doubtful;



its effects are deleterious for the organism, which it undermines and it is fatal to life if it becomes very high.

Future researches will presumably be able to certify, if it is really likely that we in the universal light-bath have a therapeutic which possesses all the beneficial effects of a real or artificial increase of the temperature of the body and none of the injurious ones.

That a heating of the blood to a high degree is capable of making the oxydation of the blood rise, I have often seen in experiments which I cannot enter into here, and it is no doubt probable amongst other things that the production of antibodies which according to ERLICH is a »Reproduktion des Stofwechselvorgänge» may be influenced by it. Here is undoubtedly a wide scope for further researches. At the present standpoint I do not intend to maintain any opinion as to what is the active principle in the universal light-bath; for this I have as yet too small a basis. But I hope, that by what I have said here and by my experiments, you will admit that there is a possibility for comprehending the therapeutic effect of the light-bath, which it is well worth taking into consideration.

#### *Discussion to BLEGVAD's and SONNE's lectures:*

JANSEN. To Dr. SONNE. The observation with regard to the importance of the luminous heat-rays may perhaps also explain the circumstance that the arc-light is of much greater therapeutic worth than the mercury-light.

How is it that the bath with incandescent light has not similar therapeutic effects? The lecturer took it for granted that incandescent light has many more luminous heat rays than dark ones.

To Dr. BLEGVAD. I think that Dr. B. ought to have had a series of cases which *only* were put on a silence-cure. It would be safe to count on such patients, as had been treated with light-baths having accomplished the cure with special care, as they during the whole of it and in the following careful observation, presumably had been incited to follow all prescriptions with the greatest attention.

FLÖYSTRUP. Has Dr. S. examined the effects of the general light-bath on the number of blood-cells partly in human beings, partly in experimental animals? Also the importance

of the different sources of light in this respect and the importance of these circumstances for the state of health of the patient or of the animal?

BLEGVAD. We already have such a series of cases, as we formerly have treated tuberculosis of the larynx with local interference and with silence. Our experiences are the same as other consumption-specialists', viz., that it is possible to obtain a perfect cure by these methods combined with sanatorium- or hospital-treatment. But there is no doubt, that the results are much better with the combined treatment of light-baths and eventual local interference. It is difficult to accomplish perfect silence for months, especially in patients who are together with others and who have but little energy and education.

SONNE. To Dr. JANSEN I should like to say, that in one of the tables shown, it appeared that the equivalent of heat for the luminous rays of the incandescent light is only quite small (4), and physiologically speaking it is no doubt without greater importance, compared with that of the dark rays (96). But the luminous rays are very plentiful in the rays of the arc-light and are presumably more numerous in the lamps utilised now-where the Ampère-quantity is as high as possible-than the ciphers in the table show, as these are based on old researches.

To Dr. FLÖYSTRUP I would remark that examinations on blood-counting formerly have been performed by many without any noteworthy results. I am working at some researches as to certain quantities of antibodies in the blood in patients who have been treated with light, but as yet no results are ready for publication.

### **Lyder Nicolaysen. Some points in urotropin the treatment.**

NICOLAÏER, who first introduced urotropin into therapeia supposed that its effect was due to a disengagement of formaldehyde. More recent researches have confirmed this and the result of these is briefly this, that the urotropin disengages formaldehyde and ammoniac; this process generally only takes place in acid solutions and is dependent on the degree of

acidity, or is according to HÖST and others more accurately determined by the concentration of the hydrogen-ione; it is also reversible in alkaline solutions; the point of equilibrium is just within the alkaline domain.

The quantity of disengaged formaldehyde is also dependent on time. JORDAN determined the quantity of disengaged formaldehyde by a colorimetrical method af 24 hours to be about 10 %.

TRENDELENBURG has by accurate measurements determined the curve for the disengagement of formaldehyde in different concentrations of hydrogen-ione in the course of 1—6 hours.

At 0 or at a weak alkaline reaction it was quite minimal, 0,3 resp. 0,9 %; at a P. H. = 5 g. 3 % were disengaged in the course of an hour. and 10 % during 6 hours.

Thus it is seen that the urotropin only has an effect in acid reaction, and the only place in the organism this is found is, (the gastric juice excepted), in the urine.

It is then only troubles of the urinary ducts which may become the object of urotropin-therapeia, as the minimal quantity of formaldehyde which can be disengaged in the alakaline fluids of the body must be supposed to be bound by the albumen, which is always found there.

If we take TRENDELENBURG's curve for granted we ought soon to be able to make out, whether our usual doses of urotropin can produce sufficient disengaged formaldehyde to have a disinfectant effect on the urine.

After a dose of 3 gr. urotropin daily the urine may be supposed to contain about 0,2 %, which in the course of 6 hours should give a dilution of formaldehyde at 0,025 % or 1—4,000.<sup>1</sup> The formaldehyde has a destructive effect on different bacteria in a concentration from 1—6,000 to 1—10,000 and according to this a satisfactory effect of formaldehyde ought to be obtained.

In this last respect I have not been able to discover anything about the time of action.

Formaldehyde belongs however to the disinfectants, that act gradually, and proportionately with time, contrary to other disinfectants that quickly develop their uttermost power. Sublimate is a typical representative of the latter.

I have performed some experiments with formalin so as to

<sup>1</sup> 0,2 urotropin in complete disengagement makes 0,25 formaldehyde.

determine its disinfectant power in the urine; it is seen, that when there is only a question of a short time of action, from a few minutes up to some hours, considerably greater concentrations than 1—6000 are necessary to obtain a destructive effect on coli-and typhoid bacilli. But it may be one or several days before the cultures start growing, and this is due to the check of the disinfectant.

It is necessary to observe the cultures for 4 days before giving them up; if there by this time is no sign of growth, I presume the bacteria to be dead.

I have performed a series of experiments with 5 various strains of coli-cultures from pyelitis and with 4 different typhoid-cultures, so as to get an idea of the effect of the urotropin on these 2 infections, which are those we most frequently meet with. So as to get as near as possible to nature the experiments have been performed in this manner: to a 24 hours culture in urine, urotropin has been added at 0,2 % and then n/10 H. Cl. in a sufficient number of drops to produce a concentration of hydrogen-ione corresponding to a P. H. between 5—7; this corresponds, as we know, to the limits of acidity within which the urine is usually found.

The cultures are then put back into the thermostat and after a certain time has elapsed, some has been sown on agar generally 4,7 or 24 hours.

The growth in the agar-tubes has been observed the following 4 days, so as to discern between the check in the growth or its complete cessation.

The experiments do not show quite congruent results in each single case, but on the whole they were almost alike in all cases.

The concentration of the hydrogen-ione was determined by SÖRENSEN's colorimetical method, which is well adapted for the urine.

Thus the experiments with coli-bacilli show: Firstly, to a 24 hours urine-culture of coli with neutral reaction was added urotropin at resp. 0,2—0,34 0,45—0,6 and 0,8 %. After having been 24 hours in thermostat, there was a plentiful growth in all the agartubes which were sown as a sign that the urotropin in this reaction, even in relatively strong dilution did not have the slightest influence on the growth of the bacilli.



In the acid urine-cultures the results were the following: After having been 24 hours in thermostat and then being sown there was no growth at a P. H. from 5 to 6,23 or a little beyond this.

On being sown after having been 7 hours in thermostat there was no growth at a P. H. — up to 6,23; distinct check at a P. H. — up to 6,46.

After having stood 4 hours the result was rather varying; check was observed from a P. H. = 4,9 and up to 6,3. On the other hand the growth might stop at a P. H. up to 6,23.

The experiments with typhoid bacilli show, that they are more resistant of formaldehyde than coli-bacilli.

After having been 24 hours in thermostat the bacilli are nearly always destroyed at a P. H. = 5,9 and below this. while a P. H. = 6,23 and beyond on the other hand does not show any distinct effect.

After 7 hours in thermostat we, in the most cases, will observe a more or less pronounced check in growth at a P. H. = 4,9; but not always. After 4 hours have elapsed a check in growth or cessation is first observed at a P. H. = 4,9.

At a greater P. H. there was plentiful growth. Also from these experiments it is then seen that the disinfectant quality of the urotropin is dependent on 2 things: the concentration of the hydrogen-ione and the time of action: the smaller the concentration of hydrogen-ione, the longer time is necessary for a disinfection to take place and vice versa.

The question is now, whether we control these 2 factors well enough to give us hope of getting a satisfactory result.

Firstly we know with regard to the reaction of the urine, that it differs considerably according to the combination of the diet, it is more alkaline in vegetable-diet, more acid in meat diet and most acid at night. Besides this, the acidity of the urine may be increased by administering different inorganic acids, of which phosphoric acid is the easiest.

The acid reaction of the urine is in the first instance determined by sodium acid phosphate ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) and as HANGLIE and COLLIN have proved we may, by giving big doses of this salt (5—15 grm), in the course of the following hours increase the acidity of the urine until its uttermost value, to a P. H. of about 5. Also by giving  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  the

usual sodium-phosphate which contrary to the other gives a weak alkaline reaction, we may according to my experiments considerably increase the acidity of the urine, even if not quite easily to its uttermost value. Finally, a but little concentrated urine is more acid than the more diluted.

By utilising these points we will gradually succeed in keeping the acidity of the urine at a stage which corresponds to a P. H. between 5—6, but generally nearer 6 than 5.

With these grades of acidity we may, according to my experiments, expect useful results, i. e. provided that the time of action is sufficiently long. With typhoid 7 hours are thus at least necessary with the greatest acidity, with coli 4 hours will be sufficient even at a P. H. up to 6 or little beyond.

But can we now reckon on such a long time of action?

In coli and typhoid infections there is generally a question of pyelitis, perhaps at times of cystitis.

The urotropin is discharged as such into the urine and is only disengaged in the acid urine. It is little probable, that the urine should be so long in the basin of the kidneys, that any disinfectant effect should take place there. Only in the bladder the effect of the urotropin will be developed.

With regard to this, we might suppose that the urine which has been the first to come into the bladder may have been there so long that the bacteria have been destroyed. But when the urine in the bladder continually is increased with urine, which for a shorter and shorter time is under the influence of the formaldehyde, it is not probable, that the whole of the contents of the bladder can be disinfected at the discharge of urine.

When there is a question of typhoid-bacilli which are so resistant, a satisfactory effect seems beforehand to be almost excluded, and this is also in accordance with the clinical experiences, that typhoid-bacilli seem not to be affected by urotropin-therapeia.

With coli-infection the circumstances are better and here we may hope to obtain an effect by making the uttermost use of the disinfectant quality of the urotropin.

Another point has also been mentioned as hindrance for the effect of the urotropin, that is the acid contents of the stomach. In a medium ventricular acidity 30 % formaldehyde is according to TRENDELENBURG disengaged in an hour; 90 % in 6 hours. As the reaction is reversible a synthesis again takes place in

the alkaline stage; some formaldehyde will probably be bound by the albumen and be lost. TRENDELENBURG therefore proposes to give the urotropin in hardened gelatin-capsules; another way might be to give the urotropin dissolved before a meal, so that it quickly disappeared from the stomach.

The discharge of the urotropin in the urine shows however, that to a great extent it is resorbed, so that the injurious influence of the acid juice of the stomach cannot be of any vital importance. So as to obtain the greatest effect the following measures should be taken:

1) So as to obtain concentrated urine — no plentiful supply of liquid, which is usually given.

2) Plenty of meat — like in diabetes diet.

3) Sodium acid phosphate or sod. phos. about 6 gr. daily.

4) At bedtime a dose of urotropin and natrium phosphate so as to utilise the greater acidity of the night-urine.

5) Eventually, urotropin in gelatin-capsules or a dose before meals.

6) 3 gr. urotropin to be given daily.

Finally, I only wish to remark that my series of cases, where these measures have been carried out consequently, as yet is too small for me to give any statistics; but my impression is this, that even with this manner of progress we cannot always count on a prompt effect. I will also add that the other remedy which is generally used as a disinfectant of the urine, salol, is supposed to act by the discharge of phenol and salicylic acid in the urine. The disinfectant quality of phenol is however much smaller than that of formaldehyde; according to my experiments a dilution of 0,5 phenol is necessary and that of the salicylic acid is much weaker. I therefore presume that also the disinfectant effect of the salol on infections of the urine is rather doubtful.

### *Discussion:*

WIDMARK. I only want to call attention to this, that the formaldehyde disengaged from the urotropine in the acid urine probably through diffusion with great ease can pass from urine to blood. The concentration of the formaldehyde in the urine can in this way quickly diminish.

HAGEDORN. Is it not possible that the usual negative effect of the disinfectants of the urine in spite of restriction of the

diuresis, the giving of acid etc. etc. might be explained by CUSHNY's views on the renal secretion according to which it is to be supposed, that the urine in the upper parts of the channels of the kidney is under all conditions very diluted and of the same reaction as the blood.

OLAV HANSEN. I am not convinced, that the effect which we seek in treatment with urotropine, demands acid urine. I think that we can obtain good results from the urotropine, even if the urine is slightly acid or even alkaline. From the lecturers point of view the effect of the remedy in cholangitis cannot be explained either. Concerning the strict acid regimen in cystitis and cysto-pyelitis, I wish to point out that it may easily give dysuria, albuminuria and occasionally hæmaturia.

LYDER-NICOLAYSEN. The lecturer is well aware, that one should be careful in drawing conclusions from experiments with test-tubes. The question of the reaction of the primarily secreted urine is attached to the question of the pathogenesis of bacteri-uria. In 2 cases of bacteri-uria which I have seen, the post mortem showed no sign of inflammation anywhere, and this in spite of most accurate examinations, and thus we can draw no conclusion as to the place where the bacteria is discharged. It is possible, that the urotropine may have some effect, but its disinfectant quality is no doubt to be ascribed to the formaldehyde.

The object of my researches is to find out, why the urotropine — the ideal urine disinfectant — in some cases disappoints us and probably is bound to do so, and on the other hand emphasizes the fact that we cannot expect an efficient urotropine effect unless we make use of the said measure to get the most favourable milieu for it to expand its disinfectant power.

### **E. Wolff. Über das Vorkommen von Albumosen im Blute unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. (Vorläufige Mitteilung).**

Die Frage nach dem Vorkommen von Albumosen im Blute hat schon lange die medizinische Forschung beschäftigt. Die Physiologen hat es in erster Reihe interessiert festzustellen.



in welcher Form das Eiweiss zur Resorption gelangt, ob ausschliesslich die einfachsten Bausteine, die Aminosäuren, oder auch mehr komplizierte Abbauprodukte, wie Albumosen und Peptone, ins Blut übergehen können. Die klinische Forschung hat sich dagegen hauptsächlich mit der Albumosurie bei verschiedenen Krankheiten beschäftigt, und speziell ist die Frage, ob das Fieber durch Auftreten von Albumosen im Blute verursacht wird, lebhaft erörtert worden. Trotz der energischen Arbeit zahlreicher Forscher ist auf diesen Gebieten noch keine Klarheit geschaffen worden. Während SCHMIDT-MÜLHEIM und HOFMEISTER um 1880 im Blute zur Zeit der Verdauung Albumosen (Pepton nach Brücke) zu finden meinten, erklärte NEUMEISTER ein Jahrzehnt später, dass Albumosen nie im Blute vorkommen, und nach ihm galt die Frage lange als endgültig im negativen Sinne beantwortet. Diese Meinung wurde noch gestützt durch die Befunde COLMHEIMS sowie KUTSCHER und SEEMANNS, welche 1901 die reichliche Bildung von Aminosäuren aus Eiweiss im Darne bewiesen. Schon in den nächsten Jahren fanden jedoch zahlreiche Forscher wie EMBEDEN und KNOOP, SCHUMM, LANGSTEIN, NOLF, KRAUS, FREUND und TÖPPER, BORCHARDT, HOHLWEG und MEYER Albumosen im Blute teils unter physiologischen, teils unter pathologischen Verhältnissen, während andererseits ABDERHALDEN und seine Mitarbeiter in einer Reihe von Arbeiten negative Ergebnisse erhielten. Die Widersprüche dürften zum grossen Teil darauf beruhen, dass die angewandten Methoden fast ausschliesslich auf Koagulation des Eiweisses durch Kochen basiert waren, wobei nach zwei entgegengesetzten Seiten hinwirkende Fehlerquellen vorhanden sind.

Als ich auf Vorschlag von Professor IVAR BANG, an dessen Institut es mir eine Zeit lang vergönnt war zu arbeiten, den Versuch machte, eine neue Methode zum Nachweis und ev. zur quantitativen Bestimmung von Albumosen auszuarbeiten, war es meine Absicht, vom Kochen Abstand zu nehmen und durch Anlehnung an die scharfsinnigen Mikromethoden BANGS die Anwendung von grossen Blutmengen zu umgehen. Es galt, ein Fällungsmittel zu finden, durch welches koagulables Eiweiss vollständig, Albumosen und Peptone dagegen gar nicht oder doch nur in geringem Grade gefällt werden.

Von verschiedenen untersuchten Fällungsmitteln erwiesen sich Metaphosphorsäure und Trichloressigsäure als die am

meisten geeigneten. Die Prüfung geschah in folgender Weise. Ich bereitete mir reine Lösungen von Serumalbumin, Serumglobulin und Hämoglobin; in diesen Lösungen, welche nach Fällung mit den verschiedenen zu prüfenden Mitteln durchgehend biuretfreie Filtrate lieferten, wurde der Rest-N teils nach der Mikromethode BANGS, teils in analoger Weise, jedoch mit Anwendung der übrigen Fällungsmittel anstatt der Phosphormolybdänsäure, bestimmt. Sodann wurden die Eiweisslösungen der Pepsindigestion unterzogen; im Laufe derselben wurden wiederholt Proben zur Untersuchung genommen. Es zeigte sich nun, dass bei Fällung mit Phosphormolybdänsäure der niedrige ursprüngliche Rest-N-Wert, etwa 2—5 mgr N/100 gr anfangs nur sehr unbedeutend anstieg und auch nach 48—72 St. bloss 15—20 % des Gesamtstickstoffs betrug. In scharfem Gegensatz hierzu stiegen die ebenso oder fast so niedrigen Anfangswerte bei Fällung durch Metaphosphorsäure oder Trichloressigsäure schnell an, so dass z. B. nach 6 St. in einer Serumglobulinlösung etwa 30 %, in einer Serumalbuminlösung etwa 56 % des Gesamt-N:s in nicht mehr fällbarer Form vorhanden waren, und in einer Hämoglobinlösung schon nach 2 St. >40 %; während in sämtlichen Lösungen nach 48—72 St. wenigstens  $\frac{2}{3}$ , manchmal  $>\frac{3}{4}$  des Gesamt-N:s im Filtrat erschienen. Da von dem N sicher noch ein Teil als koagulables Eiweiss bzw. als Azidalbuminat vorhanden war, so müssen die vorhandenen Albumosen und Peptone zum allergrössten Teil in den angewandten Fällungsmitteln löslich gewesen sein.

Bei Prüfung der verschiedenen Albumosengruppen fand ich, dass die Primären quantitativ von der Phosphormolybdänsäure gefällt wurden, während bei Fällung mit Trichloressigsäure 55—77 %, mit Metaphosphorsäure 70—80 % in Lösung blieben. Von den sekundären Albumosen wurden bei Fällung durch die zwei letzteren Mittel >80 % im Filtrate gelassen, während die Phosphormolybdänsäure etwa 8 % durchliess. Echte Peptone wurden von Metaphosphorsäure und Trichloressigsäure gar nicht, jedoch auch von Phosphormolybdänsäure nur sehr unvollständig gefällt. Da die Metaphosphorsäure die besten Resultate gab, benutzte ich späterhin nur diese zum Vergleich mit der Phosphormolybdänsäure.

Ich hatte also gefunden, dass man in einer Lösung von Eiweiss und Albumosen die Menge der letzteren annähernd durch

Rest-N-Bestimmung nach BANG und analoger Bestimmung des Filtrat-N:s bei Fällung mit Metaphosphorsäure schätzen kann. Die Differenz ist ein Mass des Albumosenstickstoffs. Hierzu ist jedoch Folgendes zu bemerken. Erstens entgehen die Albumosen nicht vollständig der Fällung durch Metaphosphorsäure; die Höheren werden in grösserer Ausdehnung gefällt als die Niedrigeren; da aber diese andererseits nicht ganz quantitativ durch Phosphormolybdänsäure gefällt werden, so entspricht die Differenz der Werte immer so ziemlich demselben Bruchteil des wirklich vorhandenen Albumosen-N:s, nämlich etwa  $\frac{3}{4}$ . Zweitens ist bei Anwesenheit von Peptonen auch ein Teil von dem N derselben in dem so gefundenen Wert enthalten, da durch die Phosphormolybdänsäure auch die Peptone zum Teil gefällt werden.

Um die Anwendbarkeit der Methode für Blutanalysen zu prüfen, wurden zu defibriniertem Blute bestimmte Mengen Albumosen, teils Protalbumosen, teils sekundäre Albumosen, hinzugefügt. Von diesen wurden im Filtrate 90 %, von jenen hingegen nur 53 % wiedergefunden.

Da es völlig unbekannt ist, welche Albumosen im Blute ev. vorkommen, muss man bei Blutanalysen mit einem Durchschnittswert rechnen, und kann daher *sehr approximativ* annehmen, dass der ev. gefundene Wert  $\frac{3}{4}$  des wirklichen entspricht. In Bezug auf mehr oder weniger komplizierte Eiweiss-spaltprodukte im Blute benutze ich im Folgenden der Einfachheit halber die Bezeichnung Albumosen, obgleich über die Molekulargrösse bzw. chemische Natur der betreffenden Produkte höchstens Vermutungen ausgesprochen werden können. Ich tue dies aus mehreren Gründen; teils sind Peptone (im Sinne KÜHNES) oder Polypeptide nie mit Sicherheit im Blute nachgewiesen worden, wohl aber Albumosen, teils sind die von mir untersuchten Krankheitszustände meistens solche, wobei Albumosurie aufzutreten pflegt, und schliesslich können wenigstens einfachere Polypeptide wahrscheinlich nicht mit der von mir angewandten Methode nachgewiesen werden.

Damit man berechtigt sein soll, einen höheren Rest-N-Wert im Blute bei Fällung mit Metaphosphorsäure als mit Phosphormolybdänsäure auf die Gegenwart von Albumosen im eben angegebenen Sinne zu beziehen, muss natürlich gezeigt werden, dass nicht N-haltige Substanzen andere Natur von der Phosphormolybdänsäure gefällt werden, der Fällung durch Meta-

phosphorsäure aber entgehen. Soweit diesbezügliche Untersuchungen bisher gezeigt haben, scheint dies nicht der Fall zu sein. Dass  $\text{Ür.}$  und Monoaminosäuren durch Phosphormolybdänsäure nicht gefällt werden, hat BANG selbst gezeigt, mit Kreatin und Kreatinin in den in Frage kommenden Konzentrationen scheint es sich ebenso zu verhalten, und  $\text{Ür.}$  giebt wohl eher eine Differenz in der entgegengesetzten Richtung, da ihre Löslichkeit in der ziemlich stark sauren Metaphosphorsäure nicht sehr gross ist.

In frischem *Hundeblute* fand ich immer höhere N-Werte mit Metaphosphorsäure als mit Phosphormolybdänsäure, was ich nach den obigen Darlegungen als + Albumosenbefund bezeichne. Die Differenz betrug 1—14 mgr N/100 gr Blut; gesetzt dass diese Werte  $\frac{3}{4}$  der wirklichen sind und mit Berechnung des N-Gehalts der Albumosen zu 16 %, würde dies einem Albumosengehalt von 0,1—1,2 % (meistens etwa 0,6 %) entsprechen. Um den Einfluss des Hungers und der Nahrungsaufnahme zu untersuchen, liess ich 4 Hunde 3—4 Tage hungern und gab ihnen dann eine grosse Fleischmahlzeit, etwa 100 gr pro Kilo Körpergewicht. Von den Tieren zeigten 3 nach dem Hungern niedrige Albumosenwerte, nach der Fleischmahlzeit aber einen kräftigen Anstieg bis zu 20, bzw. 30 und 16 mgr N/100 gr Blut (entspr. 1,7 bzw. 2,5 u. 1,3 % Albumosen); bei dem Vierten wurden dagegen keine grösseren Variationen der Albumosenwerte gefunden.

Bei *Kaninchen* wurden ähnliche Albumosenwerte im Blute gefunden wie bei Hunden. Von 4 Kaninchen, die 2—5 Tage hungern mussten, zeigten 3 nur unbedeutende Schwingungen des Albumosengehaltes, während das vierte sogar eine beträchtliche Steigerung desselben aufwies; es ist hierbei jedoch zu bemerken, dass die Kaninchen sich schon vorher in ziemlich schlechtem Ernährungszustand befanden, weshalb ein reichlicher Eiweisszerfall während des Hungers nicht unwahrscheinlich ist. Bei einem Kaninchen, in dessen Blut anfangs keine Albumosen nachgewiesen werden konnten, erhielt man nach Eingabe von Wittepeptonlösung per Magensonde langsam steigende Werte, so dass nach 24 Stunden 12 mgr N/100 gr, entsprechend 1 % Albumosen, gefunden wurden.

Die *physiologischen Werte*, die ich *bei Menschen* gefunden habe, rühren von einem sehr kleinen Material her; da dieselben jedoch eine gute Übereinstimmung zeigen, halte ich es trotzdem



nicht für unberechtigt, gewisse Schlüsse daraus zu ziehen. Bei 12 gesunden Personen fand ich meistens Werte zwischen 0 und 7 mgr  $N/_{100}$  gr im Blute, also  $<0,6\%$  Albumosen. nur einmal erhielt ich den Wert 8 mgr  $N/_{100}$  gr. Bei mir selbst fand ich wiederholte Male Zahlen zwischen denselben Grenzen. Die obengenannten Proben wurden gewöhnlich vormittags genommen, wobei die Personen teils nüchtern waren, teils vor ein Paar Stunden gefrühstückt hatten. Eine irgendwie beträchtliche Steigerung des Albumosengehaltes scheinen die Mahlzeiten übrigens nicht hervorzurufen; so gar nach einer excessiven Fleischmahlzeit, wobei ich  $1\frac{1}{2}$  Pfund Fleisch verzehrte, erreichte der Albumosengehalt meines Blutes nur die obere eben angegebene Grenze.

Ich bin deshalb, mit aller Reservation wegen der Unzulänglichkeit des Materiales, geneigt Werte bis einschliesslich 8 mgr  $N/_{100}$  gr für physiologisch anzusehen, Werte über 10 mgr  $N/_{100}$  gr für pathologisch. Der Einfachheit halber rechne ich im Folgenden nur mit einem Grenzwert von 9 mgr Albumosen- $N/_{100}$  gr Blut, etwa  $0,75\%$  Albumosen entsprechend.

In Bezug auf die Verteilung der Albumosen zwischen Plasma und Blutkörperchen unter physiologischen Verhältnissen habe ich nur wenige Untersuchungen vorgenommen. Da ich jedoch dabei mehrmals höhere Werte im Vollblut als im Plasma oder letzteres so gar frei von Albumosen fand, bin ich geneigt, den physiologischen Albumosengehalt hauptsächlich auf Rechnung der Blutkörperchen zu schreiben.

Um die *Albumosämie bei Krankheiten* zu studieren, untersuchte ich in erster Reihe solche Fälle, wo Albumosurie erfahrungsgemäss aufzutreten pflegt. Wie die relativ spärlichen nach zuverlässigen Methoden ausgeführten Untersuchungen, z. B. die von KREHL u. MATTHES sowie SCHULTESS, und in den nordischen Ländern diejenigen von EHRSTRÖM und ISRAEL HEDENIUS, gezeigt haben, ist dies hauptsächlich bei Fieberkrankheiten, besonders bei Eiterungsprozessen, bei Abdominaltyphus, Miliartuberkulose und Pneumonie, der Fall; ausserdem fast nur bei geschwürigen Prozessen des Digestionstraktes.

Etwa 125 Blutproben von über 70 Patienten sind untersucht worden; gleichzeitig wurde der Harn nach DEVOTO-BANGS Methode auf Albumosen geprüft.

Von 12 untersuchten Patienten mit *Typhus abdominalis*

zeigten 10 einen Albumosengehalt des Blutes oder Plasmas von  $>9$  mgr N/100 gr von diesen hatten 8 auch Albumosurie; von den 2 Patienten, die niedrigeren Albumosenwerte hatten, wurde der eine erst im Konvaleszenzstadium untersucht. Der höchste gefundene Wert war 21 mgr N/100 gr entsprechend etwa 1,75 % Albumosen. Wo Plasma und Vollblut gleichzeitig untersucht wurden, war der Albumosengehalt des Plasmas grösser als derjenige des Vollblutes.

Von 6 Patienten mit *Lungentuberkulose* zeigten 3 besonders schwere Fälle (mit gleichzeitiger anderweitiger Lokalisation ihrer Tuberkulose)  $>9$  mgr Albumosen-N/100 gr Blut und positive Albumosenreaktion im Harn; die 3 anderen, gleichfalls avancierte, febrile Fälle, gaben negatives Resultat.

Von 17 krupösen und katarrhalischen *Pneumonien*, wovon allerdings 3 erst im Resolutionsstadium untersucht wurden, zeigten 8 höhere Werte als 9 mgr Albumosen-N/100 gr Blut oder Plasma, während 12 Albumosurie hatten. Der Parallelismus zwischen diesen beiden Symptomen war auffallend gering, indem nur 5 Patienten beide Symptome aufwiesen. Für die Fälle, wo Albumosurie vorlag, trotzdem im Blute nur geringe Mengen (in 3 Fällen so gar überhaupt keine) Albumosen nachgewiesen werden konnten, scheint man eine nephrogene (bzw. urogene) Entstehung derselben annehmen zu müssen.

Ein Fall von *Lungenabscess* und 2 von 4 *Pleuraempyemen* zeigten Albumosurie und erhöhte Albumosämie; bei den 2 übrigen fehlten diese Symptome. In solchen Fällen kommt es wahrscheinlich darauf an, ob eine Resorption vom Eiterherd aus stattfindet oder nicht.

In sämtlichen 6 untersuchten Fällen von *Cancer ventriculi* fand ich im Blut oder Plasma  $>9$  mgr Albumosen-N/100 gr. Das Plasma zeigte in einigen Fällen wesentlich höhere Werte als das Gesamtblut. Albumosurie wurde bloss in 2 Fällen konstatiert.

Bei 3 untersuchten Patienten mit *Ulcus ventriculi* erhielt ich negatives Resultat.

Desgleichen bei 3 Patienten mit *Cancer uteri* (geschwürige Prozesse Röntgenbehandlung).

Es scheint also, als ob der Zerfall von Krebsgewebe nicht an sich eine erhöhte Albumosämie hervorruft; entweder liegen im Digestionskanal die Verhältnisse günstiger für eine Resorp-

tion der Zerfallsprodukte, oder es handelt sich da um Resorption von Nahrungsalbumosen durch die ulcerierte Wand. Dass bei Magengeschwüren das Ergebnis negativ war, braucht nicht gegen die letztere Annahme zu sprechen, da die hierbei vorhandenen kleinen Geschwürsflächen wohl keine ausgiebige Resorption ermöglichen.

In 2 Fällen von *myeloider Leukämie* wurde bedeutend erhöhte Albumosämie gefunden, bzw. 20 und 14 mgr N/100 gr Blut. Bei dem ersteren, dessen Leukozyten-Zahl sich in Folge Röntgenbehandlung in schnellem Sinken befand, enthielt der Harn ziemlich viel Albumosen. Bei dem anderen zeigte der Leukozyten-Gehalt eher Tendenz zu steigen; hier fehlte Albumosurie. Eine nähere Untersuchung des Blutes zeigte, dass dem Albumosenwert 14 mgr N/100 gr des Vollblutes im Plasma nur 4 mgr N/100 gr entsprachen, während dagegen eine Aufschwemmung von hauptsächlich weissen Blutkörperchen in etwas Plasma 25 mgr Albumosen-N/100 gr, entsprechend  $> 2\%$  Albumosen enthielt; die Leukozyten allein würden wohl wenigstens den doppelten Wert ergeben. Die Anhäufung von an Albumosen reichen Leukozyten im Blute scheint also nur in dem Falle zur Albumosurie zu führen, dass ein Zerfall derselben in der Blutbahn stattfindet.

In 7 untersuchten Fällen von *Nephritis* (im weiteren Sinne) wurden *niemals Albumosenwerte*  $> 9$  mgr N/100 gr im Blut oder Plasma gefunden, trotzdem in 4 Fällen der Rest-N beträchtlich erhöht war. Auch im Harn wurden Albumosen höchstens spurenweise gefunden; in frisch gelassenem Harn wurden sie meistens ganz vermisst; die eventuell zu findenden Harnalbumosen sind wahrscheinlich entweder nephro- bzw. urogene Produkte, oder sie entstehen sekundär aus dem Harn weiss durch Proteolyse.

Eine Zusammenstellung sämtlicher im *Fieberstadium* untersuchten Patienten, 46 an der Zahl, ergibt, dass von diesen  $28 = 61\%$   $> 9$  mgr Albumosen-N/100 gr in Blut oder Plasma zeigten;  $32 = 69\%$  hatten Albumosurie, und  $22 = 48\%$  wiesen beide diese Symptome auf; nur in 8 Fällen fehlten beide Symptome. Meine Resultate stimmen also gewissermassen mit den Angaben von KREHL und MATTHES, sowie SCHULTESS überein in Betreff der Häufigkeit der Albumosurie bei Fieberkrankheiten. (Dass ich dieselbe nicht ganz so oft gefunden habe, beruht wahrscheinlich darauf, dass ich nur vereinzelte Harnproben

untersucht habe.) Trotzdem sprechen meine Untersuchungen doch gegen die Auffassung dieser Autoren, dass die im Blute kreisenden Albumosen die Ursache des Fiebers seien, denn einerseits konnte in einer beträchtlichen Anzahl, fast 40 % der untersuchten Fälle, trotz bestehenden Fiebers keine erhöhte Albumosämie nachgewiesen werden, andererseits scheinen die Untersuchungen auch dafür zu sprechen, dass man aus dem Symptom Albumosurie nicht ohne weiteres auf eine Hyperalbumosämie schliessen darf.

### **Ustvedt. Anaphylactic symptoms after reinjection of serum.**

The classical anaphylactic phenomenon was first observed by RICHET and PORTIER in 1902: a healthy dog was injected with 0,1 ccm. glycerin extract of actinia (sea-anemone) poison without getting ill; 22 days later the same dose was given. After a few seconds the dog became very ill, and had great difficulty in breathing. He could hardly drag himself along, lay down on his side, got diarrhoe and hæmorrhagic vomiting and died in the course of 25 minutes.

Since then experimental researches on this peculiar circumstance have brought forth many new discoveries, without throwing full light on the mechanism of anaphylaxis. Schematically it would appear to act as follows: The first injected dose of serum or albumen acts as antigen and gives rise to the production of an anti-substance, which then combines itself with the antigen which is injected for the second time, and thus the reaction which ends in shock is brought about. It seems evident that special substances must be produced after the first injection, as a certain time of incubation would appear to be necessary, 6—15—20 days, before a shock can occur through a new dose of antigen, and also that an injection of serum from such actively anaphylactic animals may produce a passive anaphylaxis in new animals, so that these already in the course of 24—48 hours get a shock on injection of the albumen in question.

Most warm-blooded animals can be rendered anaphylactic or be sensitised; and guinea-pigs, who react with almost mathematical accuracy especially so. Also in human beings



symptoms of shock and death after reinjection of horse-serum have been observed. This possibility is of course of the greatest importance, as lately an increasing number of people, at one time or another, have been injected with horse-serum.

The circumstances in human beings however, differ considerably from the experimental results with guinea pigs. In the first place human beings often react to the very first injection of serum with the so-called serum-illness, while experience shows, that only very few persons give symptoms of shock after a new dose of serum; but still we find that a few are so hypersensitive at the first injection of serum that a shock followed even by death, sometimes occurs. With regard to this fact, I would refer to DE BESCHE's papers on hypersensitiveness (*Norsk Mag. f. Lægevidenskab* 1909, 1918 and 1919.)

The question which naturally arises under these circumstances is this, whether the usual serum-illness and the anaphylactic shock both are the effects of the same process, or whether they are two quite different reactions? The latter does not seem likely; we have in the same person observed first symptoms of shock and then exanthema. After a reinjection, the serum-illness so often appears more violently and earlier than after a first injection, that we must suppose the person is subject to a similar sensitiveness to the one we have seen in experiments with animals.

We do not know to what the special primary quality of reaction in human beings is due. Perhaps we may suppose a possible sensitisation by resorption of the albumen through the intestines. Animals are made anaphylactic by feeding them, and RICHET, BESREDKA and others have even made animals anaphylactic both per os and per rectum. This can however not be the explanation, when a suckling, a fortnight old gets serum-exanthema without the mother having been under serum-treatment; which is what we have experienced in a few cases.

Another difference between human beings and experimental animals is this, that in the latter, shock occurs easiest with intravenous injection and with great difficulty with subcutaneous, while a very small subcutaneous dose has produced shock in several of the fatal cases in human beings.

The above mentioned observations have in many cases produced a certain diffidence of serum-therapy, and it is therefore interesting to investigate whether serious or dangerous states are frequent on reinjection of serum and if precautions can be taken against them.

First of all, it must be emphasized, that anaphylactic shock both after primary and secondary injection of serum only has been observed in a minimum per cent for the last 25 years, since Roux in Septbr. 1894 published his results of the treatment of diphteria with serum at the Conference in Buda-Pesth. From Norway no death caused by serum has been mentioned, but SCHOENFELDER<sup>1</sup> has described 2 slight cases of shock, which both recovered.

The symptoms are dyspnoe, paleness or cyanosis, asthmatic symptoms, anxiousness, sometimes vomiting and decrease of blood-pressure and temperature, quickly followed by death; if the patient does not die, the attack passes quickly and in the course of half an hour his general state of health, pulse and temperature are as before the injection. It is furthermore characteristic of the anaphylactic shock, that it appears immediately after the injection; if no symptoms occur in the course of half an hour, the threatened collapse will not develop. But on the other hand the serum-illness may at times be accompanied with symptoms which much resemble a shock.

A hospital nurse L. F., 25 years old, who had been treated with serum 13 years before, was injected with 6000 I. E., about 15 ccm. serum intramuscularly. On the 5th day in the morning she had a heavy urticaria with big oedemas and hoarseness; in the forenoon she collapsed twice, with an interval of 2 hours, and during these attacks she was deadly pale with imperceptible pulse, but no difficulty in breathing. In the course of a few minutes the pulse was again perceptible. During the first attack it went down to 40, during the second to 56, and then it rose again quickly; after the last attack she vomited a few times and she also had a choking sensation, which lasted until the next day. The cardiac-action was regular, with pure, distant sounds.

Another hospital nurse R. T. 30 years old, had been treated with serum 6 years before. She was admitted with influenza,

<sup>1</sup> Norsk Mag. f. Lægevidenskab 1917, page 705.

and as she was very hoarse and D. B. were found in her throat and nose, she was intramuscularly injected with 10000 I. E. about 25 ccm. serum (3 hours beforehand she had a subcutaneous injection of 0,5 ccm in the lower arm). Instantly a doughy swelling of the arm set in. On the 5th day erythema appeared but diminished the following day. During the night of the 7th day a universal erythema with plenty of urticaria appeared and at 7,30 a. m. a collapse set in. She was pale, a little cyanotic, vomited and felt cold, the temperature was 36. 9, the pulse was very weak, the apex beat not distinctly perceptible, the cardiac-action regular with pure, though somewhat faint sounds. During the attack the exanthema became darker, conjunctivæ were hyperemic and the patient complained of great pain under the right curvature and in the epigastrium, where some tenderness was found. The liver-dullness reached a finger's breadth below the curvature, the margin of the liver was perhaps perceptible. Directly after the attack had set in the patient got 1 ccm. digaline intravenously and several injections of campher-oil; after these she revived more and more. The next day the exanthema had diminished, the liver-dullness did not reach below the curvature, there was no tenderness; the day after scleræ was distinctly yellow. The influenza had only given rise to a little crepitation V. B. N. and the temperature was already normal the day before the above described attack.

These cases seem however, according to what the records exhibit, to be very rare. An early and very pronounced appearance of the symptoms of the serum-illness such as exanthema, oedema, pains of the joints etc. is what generally is looked upon as a sign, that the human organism has been sensitised by previous injections of serum.

PIRQUET and SCHICK<sup>1</sup> were the first to draw attention to this, and declared, that the serum-illness after a first injection generally occurs in the course of 6—12 days, as a rule on the 8th day and 9th day, while the time of incubation after a new injection is shortened so that an instantaneous or early reaction may set in. These authors even suppose, that in the early reaction we have a criterion for the person in question having had previous serum-injection. This is however, as the following table shows, not to be relied upon.

<sup>1</sup> Die Serumkrankheit. Wien 1905.

To throw some light on the appearance of the serum-illness I have collected 1669 patients who have, in the course of the last 18 months, been treated with diphtheria horse-serum at Ullevaal Hospital. Of these, 1589 have, as far as we have been able to ascertain, not formerly been treated with serum. 80 have at one time or another during their life been injected with horse-serum, 560 or 35.2 % of those who have not formerly been treated with serum got serum-illness, which is a very great number and to which we have not yet found an explanation. Generally very big doses are given, but this need not be of vital importance; it may also be due to the circumstance that the Serum Institute for the last few years on account of the great spread of diphtheria has been obliged to deliver serum within a very short time after tapping.

Most cases are seen on the 8th and 9th day; the 11th and 12th day show a bigger number than the 6th and 7th. An early serum-reaction has been seen in 3.4 % of the cases, if herein we include add the appearance of the illness from the first to the 5th day.

Among 80 who previously have been treated with serum 62 or 77.5 % have had serum-illness, i. e. double as many as among those who have been injected for the first time. Of these the 6th, 7th, and 8th day have exhibited the most cases, the 9th and 10th only quite few, *and later than this only one patient got serum-illness viz., on the 12th day.* Furthermore 15 or 24 % got the early reaction on the 1st—5th day.

In this series the anaphylactic or hypersensitive state which presumably is developed in the face of a new injection in persons who have formerly been injected with serum, made itself known in a considerably more frequent and decidedly earlier appearance of the serum-illness, at the same time as we, in the reinjected cases, do not find the illness which sets in later on, and which is relatively frequent in the primarily injected cases. Of 560 patients who were injected for the first time, 198 or 35 % got exanthema later than the 10th day, and in 28 or 5 % the illness has set in later than the 15th day.

The same circumstances are found in one of PIRQUET's and SCHICK's tables (l. c. page 19), where all the reinjected got exanthema in the course of the first 9 days, while among the others 30 % became subject to it later than the 10th day.



HATLEHOL<sup>1</sup> possesses statistics from Ullevaal Hospital, where exactly the same is found, all reinjected got ill in the course of the first 10 days, among the primarily injected exanthema appeared in 30 % after the 10th day. *Thus, it would appear that if, in a person who has formerly been treated with serum, no exanthema appears within the course of 10 days, no serum-illness will be likely to occur.*

As to the symptoms, we, as others, have the impression that they often are more lasting in reinjected cases, but they may also be quite slight.

Our usual method of application is the intramuscular injection; serious cases get an additional intravenous dose of serum; none of the reinjected have had intravenous injections.

It has often been tried to neutralise the toxic effect of serum by the addition of different substances, such as potassic permanganate, chloroform, atropine, strychnine, calcium of chloride, ox-bile etc., all without any result. Better results have however been obtained by heating the serum, as BESREDKA<sup>2</sup> discovered, that serum diluted with 3 parts of distilled water and heated up to 100 C. for 20 minutes, no longer produced shock in sensitised guinea pigs; in lower temperatures the toxic effect was reduced. At the Institut Pasteur all therapeutic sera are therefore heated for an hour at 56 C. four days running. WALBUM<sup>3</sup> has shown that by heating serum for 2 hours at 56 C. the anaphylactic antigen is reduced to about the half, while the quantity of antitoxin remains constant. (In more recent experiments he has however discovered that the antitoxin and anaphylactic antigen are reduced in equal degrees. Verbal communication.)

On the basis of the theory, that serum-illness is a reaction in the nervous centres, BESREDKA has performed some experiments, in which sensitised guinea-pigs during anaesthesia with ether, alcohol, chloroform and a few other narcotics did not get shock after new serum-injections, but awoke feeling quite well; the alcohol was administered per rectum. But he has not found any preventive effect whatever either with morphia or opium. His observations have been confirmed by others, only THOMSEN<sup>4</sup> makes certain reservations. This is

<sup>1</sup> On serum-illness. Tidsskr. f. d. n. Lægef 1915. page 464.

<sup>2</sup> Anaphylaxie et Antianaphylaxie. Paris 1917. page 54.

<sup>3</sup> Medd. fra Statens Seruminst. Bd. 9. 1917. page 49.

<sup>4</sup> Studien über Anaphylaxie, Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. Bd. 26. pag. 245.

as yet of no practical importance, with the exception that both ether and alcohol may be administered in beginning symptoms of shock. Campher may have a similar effect; SCHOENFELDER mentions that he observed a quick, soothing effect after campher-injections.

The most curious observation on anaphylaxis is however that an anaphylactic guinea-pig after injection of quite a small dose of the albumen in question is protected against anaphylactic shock, so that it already a few hours or even a few minutes after can stand more than the fatal dose; the animal has become what BESREDKA calls antianaphylactised or with the better term invented by THOMSEN: ananaphylactised, that is to say, the anaphylactic state of the animal is done away with.

This peculiar circumstance BESREDKA wished to utilise therapeutically so as to avoid a possible shock in this way that patients who formerly have been treated with serum should be given a vaccinating dose, either a small quantity of serum subcutaneously or even better in a gradually increasing quantity intravenously. As however a minimal quantity of intravenous serum may produce shock, he prescribes the following manner of progress: 5 ccm. serum diluted in 50 ccm. salt-water; of this 1 ccm. is injected into the vein of the arm, 3—5 minutes later 3 ccm., 2 minutes later 10 ccm. and 2 minutes later 25 ccm. then lastly 10—15 minutes later the whole undiluted dose of serum intravenously or intraspinally.

If this method is not approved of 0,5 or 1 ccm. serum may be given subcutaneously and 3—4 hours later the whole dose of serum.

Recently we have proceeded as follows; patients who have formerly been treated with serum first get 0,5 ccm. subcutaneously and 3 hours later the whole dose of serum. The results have been as follows: Among 80 persons who have formerly been treated with serum the 68 have had a vaccinating injection; of these 51 or 75 % have got serum-illness. Among 12 who did not get any vaccinating dose, 11 or 91,7 % got serum-illness. None of them showed symptoms of shock except the 2 women mentioned, who both had symptoms together with the exanthema, and of which the one had a vaccinating dose, the other not.

It is not possible to say, whether any of those who have

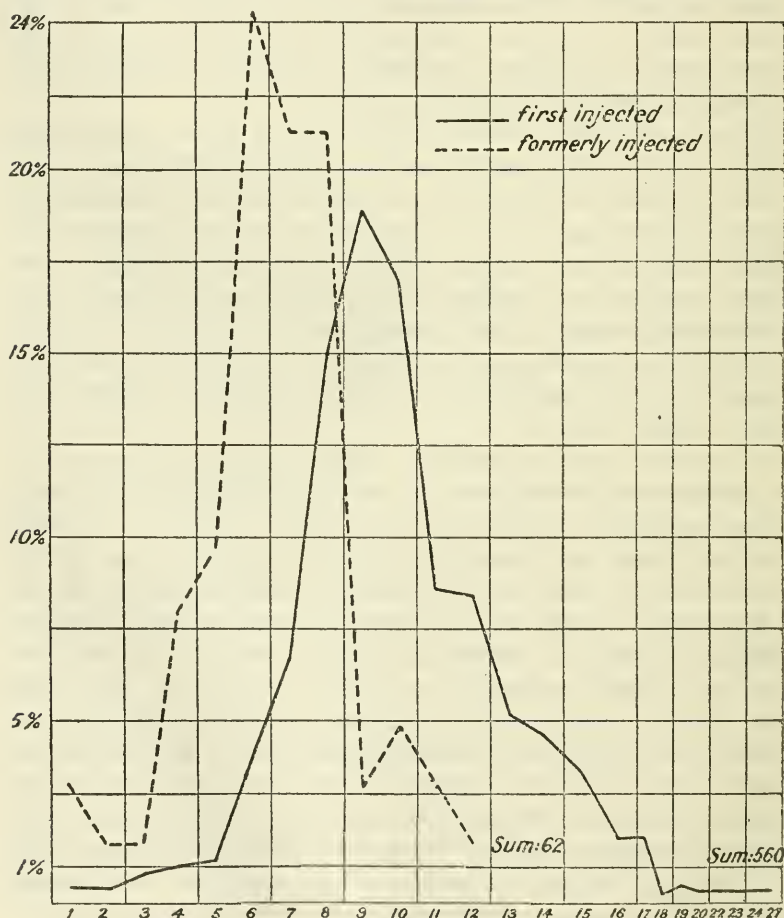
had the preliminary injection might have got symptoms of shock without it. But if we compare the results with the experiments with animals, for instance with THOMSEN'S eminent researches (l. c.) the following will be found: the effect of the vaccination in guinea-pigs is not of such a character, that all specific reaction fails to appear; it depends on the arrangement of the experiments and of the quantitative circumstances, whether the animal gets slightly ill, very ill or even dies from shock. In human beings the specific reaction shows itself as serum-illness, and this occurs in spite of the vaccination-dose more than double as often as in those only primarily injected, and the instantaneous and early reaction also appears much more frequently. The symptoms are not milder nor is the course shorter. The non-vaccinated, however, show serum-illness much more frequently on reinjection, but the number is here too small to allow of any comparison.

A boy,  $4\frac{1}{2}$  years old was on the 5th of Febr. injected with 4000 I. E. 10 ccm. serum intramuscularly, without any reaction. On the  $21\frac{1}{2}$  at 8 p. m. he got, on account of fresh patches of diphtheria, first 0,5 ccm. serum subcutaneously and 3 hours later 10 ccm. serum 4000 I. E. intramuscularly. Towards morning he vomited and exanthema was observed; at the morning-round he had plentiful serum-exanthema with big erythematous patches and oedema of the face; he was very weak, the pulse small and limp. The exanthema lasted more than 2 days.

A boy of 2 years was admitted with angina on the  $23\frac{3}{4}$  and got an intramuscular injection of serum of 8000 I. E., 20 ccm; serum-exanthema appeared on the 11th—12th day. On the  $12\frac{1}{6}$  the child was again admitted with diphtheria and got in the evening 0,5 ccm., but by mistake intramuscularly. When 3 hours later, it was time to give the second injection, diffuse irregular patches of erythema were observed on the truncus, here and there ressembling urticaria. In spite of this, 8000 i. e. about 20 ccm. serum was given, likewise intramuscularly. During the night the erythema spread and in the morning it covered the neck and extremities with a somewhat brownish colour, oedema of the eyelids and of the nose, but no symptoms of collapse. On the  $15\frac{1}{6}$  the exanthema disappeared. On the evening oft he  $18\frac{1}{6}$  urticaria was universal, but disappeared in the course of 2 days. On the 5th of July a subcutan-

eous injection of 0,25 ccm. serum was given near the left curvature. A couple of hours later there came pronounced rubor of the whole of the left side of the abdomen and the left hypochondrium, and at the same time a local swelling around the injection. Later on this spread as a doughy oedema over the whole of the left side of the abdomen past the middle-line and disappeared slowly; had not quite gone when the patient was discharged on the 9/7.

Thus, we have not been able to observe any effect on the horse-serum reaction which is characteristic for human beings after a vaccinating injection of 0,5—1 ccm. serum subcutaneously. It may however be possible that by applying more





suitable doses — larger or smaller — or perhaps in dilution with salt-water, better results may be attained. After these experiences we have as yet not ventured to try the intravenous vaccination, as shock, as mentioned before, occurs much easier with this than with the subcutaneous.

The trial-injection has however the advantage of showing, whether the person in question is hypersensitive to horse-serum or not, so that precautions may be taken. This affords a certain security, and that is why we never give a new and unknown patient the first injection intravenously, but intramuscularly, and if the case is a serious one, we give an intravenous dose some hours later.

The day on which serum-illness set in; reckoned from the injection.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23	24	27
Primarily injected																								
560	2	2	4	5	6	22	38	82	106	95	48	47	29	26	20	10	10	1	2	1	1	1	1	1
Previously serum-treated																								
62	2	1	1	5	6	15	13	13	2	3		1												

### E. Meulengracht. The clinical importance of examinations for bilepigments in serum.

The proving and the numerical measuring of bile-pigments in serum is an examination which ought to be known better in ordinary medical clinic especially as this examination is easily and quickly done and without much preparation.

For clinical use the complicated methods based on extraction are not adaptable, and it is furthermore doubtful, whether they give as good results as the simpler. The clinical test frequently used is that of HAYEM-GILBERT, in which the bile-pigments are proved in the serum by GMELIN's reaction. It is this reaction that OLAF SCHEEL has made quantitative by measuring, how much the serum containing bile-pigments could be diluted before the reaction disappeared. On the other hand

SUNDE measured the time that elapsed, before the reaction appeared, the reaction appearing the quicker, the more bile pigments the serum contained.

I have perfected a method myself based on using the yellow colour of the bile-pigments themselves, that is to say, the yellow colour of the bilirubin, as indicating its presence and then determining the amount of bilirubin colorimetrically by a simple process of dilution. The same principle has been used by HOOVER, BLANKENHORN, and NYSTRÖM. This method is also much more natural, than first to transform one substance into another substance and then measure it. This method is of course conditionale to the assumption that there is no other yellow matter in the serum; and this would seem to be the case. In certain animals there is a lipochrome (luteins), but this has never yet with certainty been proved in human beings. In any case it is of no importance as regards the clinical examinations mentioned below.

### Technique.

My manner of proceeding is as follows: From a vein of the arm about 3 cm.<sup>3</sup> blood is transferred to a small Wassermann-tube, in which a few drops of 20 % dilution-citrate of sodium have been dripped beforehand, so as to prevent coagulation. The tube is put into a rack and in the course of a few hours the blood-corpuscles have formed a sediment. If there is reason to hurry, one may centrifuge. From the top column of serum, which in the case of icterus is of a beautiful golden yellow<sup>1</sup> 1 cm.<sup>3</sup> is taken with a pipette, (it is necessary to have a long rubbertube attached to the pipette so that the point of the pipette can be seen). This is put into a test-tube of the same thickness as that in which the faintly yellow standard-colour is kept, and is diluted with a dilution of 0.9 % sodium-chloride (distilled water gives rise to precipitation of globuline) until the dilution has the same pale yellowy colour as the standard-colour. It is best to judge of the colour in direct light and against the white sleeve of an over-all. Then the dilution is poured into a measuring-glass and the volume is measured in cm.<sup>3</sup> The figure which we get in this way is called the *dilution-figure*, or if you like the *bilirubin-figure*.

<sup>1</sup> There must be no hæmolysis in the tube.

It is best to use a dilution of bichromate of potassium as standard-colour in the proportion  $\frac{1}{10000}$ , the shade of which is exactly the same as that of the bilirubin. This standard-colour is durable, especially if it is kept a trifle sour. (Rp. bichromat. of potassium 0,05, dist. water 500, dil. sulph. acid 2 drops.) A dilution of iron-chloride in the proportion  $\frac{1}{300}$  may also be used, its durability is however restricted, but it is easily prepared from the official dilution, which is found in any laboratory. The colour-grade of the standard-dilution is called 1, and it almost corresponds with the faint yellowy-white colour, which serum generally has in healthy persons. Roughly speaking, we may then say, that the dilution-figure is the figure which shows how many times the icteric serum can be diluted, before it becomes like normal serum. Just to give an idea of the figures in question, I shall mention, that dilution-figures in patients with just visible skin-icterus are between 10 and 20, in patients with pronounced icterus they may be between 200 and 300 and serum is then a marked almost reddish yellow. It is necessary to use a method of dilution, as the yellow of the bilirubin is such an optically pure colour, that it is difficult to see even rather big differences in contents of colour by looking directly at it. Thus, sera, containing bilirubin with dilution-figures 30 and 90 show very little difference in intensity of colour, when looked at directly. Only when this is diluted in the manner we have seen, does the great difference appear.

#### The appearance of bilirubinæmia.

By this method serum in about 30 normal persons and in more than 300 patients with medical diseases has been examined. In the normal cases the dilution-figure was about 1 or as far as 2 or 3; the limit for the normal has been put to 3 or 4. At these figures GMELIN's reaction of the serum in question begins to become positive. The patients in whom bilirubinæmia have been proved may be divided into 4 categories:

1) *Febrile or toxic bilirubinæmia*. Acute infectious diseases are in some cases accompanied by a visible icterus, but in the majority of the cases there is also bilirubinæmia. There

is however a difference in the different infectious diseases; croupous pneumonia is thus frequently accompanied by bilirubinæmia, while this is not found in rheumatic fever, even if the temperature in this illness is just as high as in the croupous pneumonia. It seems as if individual disposition is of account in the same infectious disease. During the recent epidemic of influenza bilirubinæmia was observed in some serious cases, but in other just as serious there was none. The dilution-figures vary from the limit of the normal up to 20 or 30, and even higher. A pronounced icteric case with ulcerous endocarditis had 130 as dilutionfigure. But in the most of the cases the figure is below 10. The symptom is our greatly analogy with the fibrile albumenuria, and we must suppose it is caused by a toxic injury of the liver-cells.

A series of toxic bilirubinæmia (pregnancy-intoxication) has been examined, where the dilution-figure in a single case was as high as about 40.

2) *Bilirubinæmia in stases.* In patients with morbus cordis and cardiac insufficiency, bilirubinæmia is frequently found more or less pronounced. The dilution-figure has been found to be about 20, but it is generally below 10. Bilirubinæmia is most frequent and most pronounced in patients with disturbance of the mitral valve, where the liver-stasis is greatest. It comes and goes with the symptom of insufficiency, especially with the physical signs of liver-stasis. The symptom is in accordance with the albumenuria in stasis and like this it disappears, when the insufficiency eases. We suppose that it appears after a functional injury of the liver-cells, due to the stasis.

3) *Hæmolytic bilirubinæmia.* All diseases in which destruction of the red blood-corpuscles takes place are to a greater or smaller extent accompanied by bilirubinæmia. The type is here the chronic, hereditary and hæmolytical icterus. About 40 of these cases have been examined and in all bilirubinæmia were found. The dilution-figures varied from 3 to 14, as a rule they were between 10 and 20. Next we have the cases with pernicious anæmia. 20—30 such patients have been examined and in all bilirubinæmia was found with dilution-figures from 5 to 18. The pathogenesis of the bilirubinæmia in these cases is this, that the hemolysis which takes place in the organism and the increase in production of bile-pigments caused thereby



(the hæmoglobin is transformed into bile-pigments), gives rise to a functional overcharging of the liver, (relative insufficiency of the liver), be it the liver-cells themselves that fail, or the fine capillaries of the bile. Out of 3 cases of polycytæmia rubra megalosplenica two were accompanied by a very slight bilirubinæmia, no doubt of similar origin.

4) *Bilirubinæmia caused by obstruction.* To this all the cases belong where the disease is to be ascribed directly to the liver- or bile-ducts (cirrh. hepatitis, cholangitis, tumor hepatitis tumor pancreatis, cholelithiasis etc.) The dilution-figures inside this group are most varied, as we might expect them to be. In atrophical cirrhosis they were generally moderate, for instance 10 or lower; in cases of serious obstruction of the biliary duct, for instance in c. pancreatis it has been proved to be 260. In a series of patients with fits of cholelithiasis the symptom was found in a certain number of cases, in some without simultaneous skin-icterus.

#### The advantages of the method.

*Is it necessary to examine for bilirubinæmia, or can we content ourselves with observing the icterus of the skin and tissue?* In case of icterus the bile pigments from the liver first pass into the serum, and here we see the very important circumstance, that the serum, presumably by connections of adhesion sticks to the bile-pigments and only at a certain concentration lets it pass into the tissues in such quantities, that it appears as tissue- and skin-icterus. The holding-power of the serum is by American authors explained by experiments of dialysis, and may be directly observed in patients, as in all light cases of bilirubinæmia there is no visible skin-icterus. There is a certain *threshold* for skin-icterus, which in the method of measuring used here, is near the dilution-figures 10—15, varying a little according to the complexion of the person. This is why we time after time may have to deal with a not visibly icteric or rather doubtful icteric patient and are astonished to find a pronounced icteric serum.

*When are the bile-pigments discharged in the urine? Can we replace the examination for bilirubinæmia with that for bilirubinuria?* The examination for bilirubinuria is in reality clinically unnecessary, because when bilirubinuria occurs, the patient

has long been considerably and sickly icteric. This is due to the fact of there being a corresponding *threshold* for bilirubinuria, and of this threshold being much higher than that in skin-icterus. In a series of cases I have found this threshold at the dilution-figure 50, but I have often found it to be much higher in a single case of pronounced icterus (the one mentioned before with ulcerous endocarditis), I found the figure 130, but by repeated examinations (HAMMARSTEEN, GMELIN) there was found no bilirubin in the urine. The serum was also much darker than the urine, and if a few drops of serum were added to some urine, there was a good reaction of bile-pigments. The circumstance of the bilirubin only being discharged in the urine at a high concentration of the serum is not new, but it is astonishing to see how little known it is. Thus, it is constantly seen, that one tries to get nearer the diagnosis of doubtful icteric patients by examining the urine for bile-pigments, in spite of the fact that we never find bile-pigments in the urine in such cases.<sup>1</sup> Often bile-pigments in the urine are incorrectly indicated as positive, because the effect of the contrast in colour often gives a greenish tint to the decoloured ring in TROUSSEAU'S test or to the decoloured spot in ROSENBAACH'S.

The circumstances that influence the varying threshold value for the discharge of the bile-pigments into the urine, are not known.

*Résumé:* An easy clinical method for quantitative determination of the symptom of bilirubinæmia is indicated.

Such determinations are valuable for the diagnosis of mild cases of icterus and in cases where the decrease or the increase of the icterus is to be observed. They may be of importance in certain cases of cardiac insufficiency, and they are quite indispensable for the diagnosis of hæmolytical icterus and that of pernicious anæmia, and they may be useful for the diagnosis of doubtful cases of gallstone.

### *Discussion:*

AAGE TH. B. JACOBSEN. Why is the examination of serum more advantageous than the examination of the urine for

<sup>1</sup> The dark, red yellowish colour of the urine in slight cases of icterus, is due to *urobilin*. Examinations for urobilinuria partly replace those for bilirubinæmia.

urobiline? We find the urobiline in exactly the same cases as the lecturer mentioned. The objection has been made to the determination of the urobiline in the urine, that this latter may be found in normal persons. I have examined about 50 normal persons, but I have only found weak urobiline-reaction in some cases by applying Sv. HANSEN's and MARKUSSEN's method, which is a modification of that of Schlesinger.

To Dr. OLAV HANSEN I wish to say, that I have found pronounced urobiline-reaction in numerous cases of diabetes.

MEULENGRACHT. The course of the bilirubinaemia is on the whole parallel to that of the urobilinuria and a quantitative measuring of this latter partly compensates for the determinations of the bilirubineamia. But only partly, because the urobilinuria is a more constant symptom. There is also no urobilinuria in many cases of icterus, especially in that caused by obstruction.

#### **H. I. Bing. On the number of red blood-corpuscles at different ages and under different circumstances.**

Ladies and gentlemen.

I should like to draw attention to the significance of the number of red blood-corpuscles at different ages and under different circumstances. Although my subject strictly speaking belongs more to physiology than to pathology, I hope, I may venture to put it before you. Its nature is such, that it must be of direct interest to all who work clinically.

Long ago, I had already together with Dr. P. Schmitz begun to examine the many old patients at Almindelig Hospital, Copenhagen, as to the number of red blood-corpuscles. Later on we took up this work at Bispebjerg Hospital and I have also worked together with one of my assistants at the laboratory. Of course by comparing our results we have made sure, that we worked in the same way and with sufficient accuracy.

First I will mention the examinations which we have performed in young healthy persons.

It is wellknown that both in physiology and in pathology we usually reckon with a number of red blood-corpuscles of 5 millions in men and 4.5 millions in women. These figures have been extraordinarily well rooted. In spite of several

accurate examinations of older and more recent date having found other figures, we see them pass from the one text-book to the other. And these figures have been used as a basis for our judgement of their number in patients.

In Denmark a few years ago a series of examinations have been performed by Bie and Möller.<sup>1</sup> The reason that we repeated them was that we did not use the old fashioned pipette for blood-counting, but the system invented by Ellermann and Erlandsen,<sup>2</sup> and Gustav Jörgensen's modification<sup>3</sup> of Hayem's fluid. We have examined 20 men and 51 women.

Table no. I.

Number	Red blood-corpuscles	Hæmoglobin
Men		
Under 50 years . . . 19 of age.	Middle . . . . . 5.5 Highest . . . . . 6.1 Lowest . . . . . 4.2	Middle . . . . . 112 % Highest . . . . . 123 % Lowest . . . . . 100 %
Women		
Under 50 years . . . 51 of age.	Middle . . . . . 4.9 Highest . . . . . 5.9 Lowest . . . . . 4.0	Middle . . . . . 105 % Highest . . . . . 118 % Lowest . . . . . 89 %

As seen by table, we found that the number of red blood-corpuscles in men under 30 swings between 4.2 and 6.1. The average is 5.5. They form an even row from the highest to the lowest figure, 11 are above the average and 8 are below it. Bie and Möller arrived at the same average. In women the figure is between 5.8 and 4.0, with 4.95 as average-figure. Here also we have an even row with 27 above and 24 below the average. Thus these examinations have only confirmed the former and show that one can work alike with different methods. We must accustom ourselves to raise the average for men and women half a million above the figures given in the text-books, for men up to 5.5, for women to 5 millions. It is also well to note the great divergency both upwards and downwards, so that in cases of a greater number of blood-cells

<sup>1</sup> Bie and Möller: Ugeskrift for Læger, 1914.

<sup>2</sup> Ellermann and Erlandsen: Deutsch Arch f. klin. Med. 1909. Bd 98.

<sup>3</sup> Gustaf Jörgensen: Ugeskrift for Læger. 1913.



than the average, we do not count with polyglobuli. In accurate counting, where the middle-fault, as with us, is 2'3 %, we must reckon with a divergency of about 1 million from the average-figure. And we must remember, that if these examinations are not done by a practised man and inaccurately, we must reckon with a still greater divergency from the average, before we are justified in speaking of pathological circumstances.

Then I come to the number of blood-corpuscles at the more advanced ages. Also for this we have former examinations, but they are contradictory. The greater part have been performed by *Kirsch* and *Schlesinger*,<sup>1</sup> who think that the red blood-corpuscles are increased at a more advanced age, and this they combine with anæmia which is found at the same time, and which creates an irritation of the medulla. But if we look at their figures, we see, that their average-figure is not higher, but on the contrary lower than what we found in normal persons. In each single case the figures are also lower, except in one case of a man of 77 with 6'4 millions erythrocytes. The Austrian authors have then only found polyglobuli, because they have reckoned with wrong figures for the normal cases and have not taken any notice of the divergency above the normal, which always must occur.

Karen Marie Hansen<sup>2</sup> has recently published an essay on similar questions. She has not found any differences between the older or younger age. Through our researches we have arrived at a rather different result. We have examined 22 men and 21 women. They were all relatively healthy, were not under treatment and could go about. As we see by the table the average for men is 6'1 thus being half a million higher than in young people. 8 of the persons examined were above the average and the rest were below. The highest figure was 9'8, the lowest 4'9.

In elderly women the average was thus about the same as in young. They also swing between normal limits, viz., 6'4—4'2, but relatively many of the single figures are at the uppermost limit, while many on the other hand are extremely low.

<sup>1</sup> Medicinische Klinik. 1914.

<sup>2</sup> K. Hansen. Ugeskrift for Læger 1919.

Table no. 2.

	Number	Red blood-corpuscles	Hæmoglobine.
Men			
More than . . . . 60	22	Middle . . . . 6·1	Middle . . . . 104 %
years of age.		Highest . . . . 9·8	Highest . . . . 120 %
		Lowest . . . . 4·9	Lowest . . . . 88 %
Women			
More than . . . . 60	21	Middle . . . . 5·1	Middle . . . . 96 %
years of age.		Highest . . . . 6·4	Highest . . . . 115 %
		Lowest . . . . 4·2	Lowest . . . . 84 %

If we look at the result as a whole, we must admit that at an older age we often find the figures much higher than in juniors, but this is not a fixed rule. In healthy, elderly persons we often find figures near or below the lowest limit of those in younger people.

It may be of interest to examine the causes of such a polyglobuli at an advanced age.

It is a wellknown fact that the pronounced types of polyglobuli are divided into different groups. We speak of a megalo-splenic, hypertonical polyglobuli, of mountain hyperglobuli and of polyglobuli in heart-failure. Even if we have not to deal with pronounced types of polyglobuli, one or several of these causes might be accepted. No signs were however found to certify this. There was no swelling of the spleen. No connection between the rise in blood-pressure and the number of red blood-corpuscles. Sometimes the blood-pressure was high and the number of blood-corpuscles was small, sometimes both were high, and sometimes the pressure was low and the number of blood-corpuscles was high.

It was more likely to suppose a polyglobuli in connection with deficient cardiac power. I have however made no researches to confirm or deny this.

As a further cause we must think of alcoholism. It was *Tallquist*,<sup>1</sup> who on a visit to Dansk Selskab for intern Medicin mentioned this cause. He had in alcoholists found a similar moderate increase of the red blood-corpuscles. After his lecture I briefly mentioned my experience with old per-

<sup>1</sup> Tallquist: Nordisk Tidsskrift f. Therapie 1917.

sons, and it was then said, that alcoholism also might have been of account in my cases. It cannot be excluded; but the real cause is not found by giving alcohol all the blame. How does this then act? Is it correct to suppose, as *Tallquist* does, that the alcoholic polyglobuli causes an irritation of the medulla? Or are there other possibilities? I have put this question to myself: Is it necessarily a real increase of the red blood-corpuscles? May it not be due to local changes in the number at the place from where the blood is taken?

It is wellknown that different circumstances influence the number of white blood-corpuscles, which even vary greatly according to changes of position. *Gustav Jörgensen*<sup>1</sup> who has been one of those, who has occupied himself thoroughly with these things, did not however find changes in the number of red blood-corpuscles, either in changes of position or by injections with strophantine. We have however examinations which imply, that the number of red blood-corpuscles is not always constant. I shall mention a few of these observations.

In 1884 *Cohnstein and Zuntz*<sup>2</sup> showed in experiments with animals, that the intersection of the spine brings about a diminution of the red blood-corpuscles in the venous blood, which is again increased through irritation of the medulla.

Joh. Müller<sup>3</sup> mentions (1904), that the number of red corpuscles in the capillary blood is not constant, but is affected by time, the taking of nourishment or other physiological causes. With violent movements there is an increase, and he finds, that the increase is parallel with the blood-pressure, which makes him think that it is caused by extravasation of the plasma. He finds more in a raised hand than in a lowered. Finally, the capillary blood is constantly different in different parts of the body. It is greatest in the abdomen.

Also in other ways and by experiments with animals, variations in the blood-corpuscles have been proved. Such as by examining the capacity of oxygen, which especially in dogs is found to be very varying. This is supposed to be dependent on the taking of fluid.

In a few cases I have tried to prove a dilution of the blood

<sup>1</sup> G. Jörgensen: *Hospitalstidende* 1917.

<sup>2</sup> Cohnstein and Zuntz: *Pflügen Arch.* Bd. 42.

<sup>3</sup> Joh. Müller: *Sitzungsbericht d. phys. med. Gesellschaft in Würzburg* 1904

by the taking of fluid. I let a man, who had had nothing to eat or drink for 12 hours, drink 1000 cb.cm. soda-water and then I examined the amount of blood-corpuscles. There was no diminution, on the contrary an increase of the red blood-corpuscles was proved. This was confirmed by examinations of an infant, where I let 6 hours elapse between the meals. Also here in several cases a rise of about  $1\frac{1}{2}$  million was found.

Table no. 3.

Men 40 years old	At 8 o'clock 4.5 millions blood-corpuscles	1000 ccm. fluid is given.
	> 8.40 4.6 » » »	
	> 8.40 5.1 » » »	
Women $\frac{2}{12}$ $\frac{20}{5}$	At 9 o'clock 3.7 millions blood-corpuscles	100 ccm. fluid is given.
	> 9.30 4.0 » » »	
	> 10.30 4.4 » » »	
$\frac{22}{5}$	At 10 o'clock 3.7 millions blood-corpuscles	125 ccm. fluid is given.
	> 10.30 3.9 » » »	
	> 11.30 4.4 » » »	
$\frac{24}{5}$	At 8 o'clock 3.7 millions blood-corpuscles	125 ccm. fluid is given.
	> 8.30 3.6 » » »	
	> 9.30 4.3 » » »	

This increase of the blood-corpuscles in the capillary blood of the skin and ear might be due to a hypercompensation: that the kidneys on account of taking fluid discharge more. It is however more resonable to suppose, that the blood-corpuscles are not uniformly divided in the circular system, and that by the sudden taking of fluid, a shifting of the red blood-corpuscles takes place in the circular system.

Is it then possible as Müller describes, to prove such differences in the different parts of the vessels? Yes.

In table no 4. the result of the counting of blood-tests from the ear, from a vein and from the abdomen and from a fingerend is given. It will be noticed that there is a constant difference between the ear and the abdomen. There are always more red blood-corpuscles in the capillary blood from the abdomen than from the ear. The difference can be as high as 3 millions. If we compare the vein and the ear, we



do not always find a difference; it may however often be found, but not always in the same direction.

Table no. 4.

a) ♀ 47 years:      ♂ 24 years: Abd. 4.5 mill. Abd. 5.6 mill. Lob.auris 4.2 mill. Lob. auris 4.7 »	b) ♂ 62 years:      ♀ 47 years: Abd. 9.3 mill. Abd. 5.5 mill. Vein 8.2 » Vein 3.4 » Lob.auris 8.7 » Lob. auris 5.0 »
♀ 18 years:      ♂ 40 years: Abd. 7.9 mill. Abd. 5.4 mill. Lob.auris 5.0 » Lob. auris 4.8 »	♂ 19 years:      ♂ 35 years: Abd. 6.0 mill. Abd. 5.5 mill. Vein 5.0 » Vein 5.0 » Lob.auris 4.4 » Lob. auris 4.8 »
24 years: Abd. 6.0 mill. Lob.auris 5.1 »	23 years:      70 years: Abd. 6.6 mill. Lob. auris 5.1 Vein 4.8 » Vein 4.9 Lob.auris 4.9 mill. Digit. 6.1
c)	
♀ 58 years: Vein 4.8 mill. Lob., pale 4.6 mill. » red 5.1 »	♀ 30 years:      ♂ 36 years: Vein 3.8 mill. Lob., pale 4.2 mill. Lob., pale 4.1 mill. » red 4.2 » » red 5.0 »
♀ 45 years: Lob., pale 5.4 mill. » red 5.8 »	♂ 35 years:      ♂ 43 years: Lob. pale 3.8 mill. Lob., pale 4.5 mill. » red. 4.1 » » red 5.9 »

Finally I should like to mention some researches as to the importance of local irritation of the ear. In one of their essays Ellermann and Erlandsen remark, that more or less rubbing of the ear is of no account. This has not general validity. In some cases I found the same figure in a rubbed ear as in one which had not been rubbed, but in other cases I found a great difference, which in one case amounted to 90000.

From these investigations we see, that the number of red blood-corpuseles is different in the different parts of the vessels, and also that it can vary greatly in the different parts of the capillary system.

It is affected by different circumstances, which alter the state of contraction in the particular parts of the capillary system. The local state of the capillary vessels seem to be of

the greatest importance for the number of red blood-corpuscles, while the amount of white corpuscles are in the highest degree dependent on the action of the heart. In cases of such moderate increase of the red blood-corpuscles, as we have found in old people, the cause must in the first place be looked for in changes of the skin, brought about by age and its attendant effect on the capillary vessels. The same is the case with alcoholists, whose florid skin makes one consider this cause much more likely, than an effect of the medulla.

So many Swedish colleagues being present, I will utilise the occasion to refer to a circumstance which has been pointed out by a Swedish scientist, where such local changes in the circular system may have played a part. In his examinations on erythrocytes in tuberculosis, *Gullbring*<sup>1</sup> arrived at the result, that the number of these in cases complicated with amyloid is great. According to Gullbring's figures it is however hardly greater than normally. But it is no doubt greater than in other serious cases of tuberculosis. Also here a local increase of blood-corpuscles may have been of account. Gullbring has taken his blood-test from a fingerend but now we know from *Israel Holmgren's*<sup>2</sup> work, that in cases of tuberculosis with amyloid changes, there is a change of the circular system in the points of the fingers, which causes the aspect of the nails to alter.

*Résumé:* The average-figure 5·5 in men and 5 in women gives the normal number of red blood-corpuscles. It varies physiologically within wide limits. In accurate counting we must reckon with a divergency from the average of about 1 million. And when the counting is inaccurate a much greater divergency must be reckoned with.

The red blood-corpuscles are not uniformly divided up in the circular system. The amount can vary considerably in tests taken from different places of the skin. This circumstance is probably of importance in the hyperglobuli, which we find in elderly persons and in alcoholists.

#### *Discussion:*

MEULENGRACHT. Dr. BING's researches are of great interest, because they show how difficult it is to get an exact deter-

<sup>1</sup> Gullbring: Zeitschrift f. Tuberkulose. Bd. 22.

<sup>2</sup> Israel Holmgren: 8. Kongres f. int. Med. 1913.

mination of blood in a person. This shows, that the relative relations between blood-cells and serum can be different in different parts of the vessels. I have often observed, that tests of blood from lobulus auris in the same person would vary much according to the circumstances of the lobulus (cold, heat, hyperæmia, stasis etc.) In a patient, the day before an operation, I found 90 % hæmoglobine. An hour after the operation, while the patient was in a very low state with cool and cyanotic ears, the hæmoglobine was about 120 %. And the day after, when the patient had a more natural appearance, it was again found to be 90 %.

KRAG-MÖLLER. In accordance with the examinations of GULLBRING I have in a series of consumptives found a higher average per centage of hæmoglobine in cases of amyloid degeneration of the organs, than in those without it.

Like Dr. MEULENGRACHT I have in some cases sub finem where the patients are highly cyanotic found a striking rise in the hæmoglobine (20—30 %). But also where there was no traceable cause for changes, I have seen it rise 10 %.

CHR. GRAM. The signification »normal» is rather vague. I suppose the lecturer refers to people who have not complained of any special trouble or who show no manifest symptoms. Thus it is precarious to call people with 4 million red blood-cells normal. They were, I suppose, anæmic, with small or no symptoms. It is altogether much easier to prove that a person is ill, than that he is normal.

### **Knud Schroeder. On the treatment of putrid bronchitis with neosalvarsan.**

The author has had the opportunity of treating 2 cases of the above mentioned disease, where the successful result achieved probably was due to the treatment with neosalvarsan. Both the cases were treated at the authors, medical word B. at Odense Sygehus, Fyen, Denmark.

The one, a carter of 41 was admitted to the hospital Jan. 21st 1918 with symptoms of putrid bronchitis, accompanied by lobular pneumonia; besides this the patient was suffering

from emphysema pulmonum. On being admitted he had been ill for about 5 weeks, he was highly febrile (39,5) and had been so for the last few weeks. He was treated in the usual manner with rest in bed, epith. tepid., mixt. of campher & expectorants, amongst others mel. terebinthin. for 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> months without any change for the better; on the contrary circumscribed gangrene developed in the middle of the left lung, forming an abscess the size of a walnut or of a small oblong apple. Then the patient was treated for 3 weeks with thirst-treatment, the Karell-cure in the manner I have indicated, but it was without effect.

It may surprise the most of my listeners to see the Karell-cure utilised in this connection and therefore I will in a few words give the reason for its use. I have experimented a good deal with this cure and have treated about 150 cases of different illnesses with it. First of all patients with cardiac insufficiency<sup>1</sup> and amongst these several with chronic bronchitis; my experience with these cases is, that the expectorations can be made to disappear. Then I have tried the Karell-cure with chronic bronchitis and other troubles of the lungs<sup>2</sup> and in a series of cases it has decidedly had a good effect.

In cases of fever I have not formerly tried this method, and did not either get any result in the cases mentioned.

Only when the 14th of May after 5 months illness with high fever and plentiful expectorations (about 200 cm.) we had begun to give intervenous injections of neosalvarsan in increasing doses (15, 30, 45 etgr. with an interval of 7—10 days) did the patient improve, the temperature falling gradually in jerks to the normal (in the course of 23 days). Also the expectorations diminished from 100 to 200 cm. in 24 hours to about 3 clots daily<sup>3</sup> and at the same time they lost their putrid character.

The relative cure was certified by stethoscopy and examination by Xrays, so that the patient was discharged feeling perfectly well, e. l. & s. d. and with an increase in weight of 11,1 kg.

The patient is alive (1 year after being discharged) and

<sup>1</sup> Bibliothek for Læger 1917.

<sup>2</sup> Bibliothek for Læger 1918.

<sup>3</sup> The fall in temperature and the diminution of the expectorations in connection with the injections of neosalvarsan are shown on the curve.



feels relatively well; he can manage his job as door-keeper, but sometimes he has a cough and expectorations.

The other case is a man of 45, who on being admitted said he had been coughing a little and had expectorations for several years.

3 weeks before his admittance to the hospital he had a cough and putrid-like expectorations. The temperature rose to  $40^{\circ}$ . On admittance,  $^{30}/_4$  1918, there were symptoms of putrid bronchitis and lobular pneumonia of the left lung.

The patient was more than 3 months, generally with high fever with jumpy temperature and had violent hæmoptysis (about 300 ccm.) 6 times, caused by the development of double-sided bronchiectasis (verified by X-rays). His state was apparently desolate. Encouraged by the good result in the recently mentioned cases, we tried also to give this patient neosalvarsan (in doses increasing from 15—45 ctgr.) Our patient improved, the plentiful expectorations gradually decreased from about 100 ccm. to about 10 clots in 24 hours; the temperature fell and the patient was discharged, e. l. & s. d. feeling relatively well.

Now more than a year later, he says that he has felt fairly well since he was discharged, but he is periodically slightly febrile with a cough and expectorations.

In judging of the result attained in these patients with regard to the supposed therapeutic effect of the neosalvarsan, it is of course difficult to ascertain, whether it has occurred post or propter. But on the other hand one cannot well dispute the effect of the neosalvarsan, when the state of the patient at the time when the remedy was applied, is taken into consideration, and still less with the fact of the patient having been highly febrile for 3—5 months at the time when the treatment was first begun.

In both cases the fever and the expectorations ceased after the giving of neosalvarsan.

From other authors there are communications about similar good results. (O. GROSS: Therap d. Gegenwart no. 12. 1917).

As neosalvarsan, given correctly, is not injurious to any degree worth mentioning, I intend to use it in future in similar cases. This does not at all exclude other eventual interferences, as for instance pneumothorax or thoracoplastic in onesided troubles of this kind.

*Discussion:*

HOLMGREN. When during the war I heard of horses with gangrene of the lungs being efficiently treated with salvarsan, I thought that there might be a reason for trying it in human beings with foetid bronchitis and gangrene of the lungs. This I did in some cases, without finding any improvement.

HOLST. I have in some cases treated gangrene of the lungs with salvarsan. But I have never had such good results as others speak of, when in course of but a short time they have obtained a complete cure. On the other hand I have seen considerable temporary progress after salvarsan-injections both in the general state of the patient and in the expectorations.

I will add that the results of pneumothorax-treatment in putrid affection of the lungs have, as far as I have observed, given but little satisfaction.

OLAV HANSEN. My impression is this, that the treatment of these troubles with salvarsan, means a genuine addition to our therapeutic methods. I shall venture to demonstrate 3 curves from such cases in my hospital, where the treatment showed most favourable results.

FLÖYSTRUP. Firstly I should like to know, whether the patients had been examined for syphilis, which might be supposed to aggravate the state of the patient and in this way explain the good effects of the salvarsan.

Secondly: Were the patients at the same time given mercury for fear of HERXHEIMER's reaction?

Thirdly: How great were the doses of salvarsan?

SCHNELL. About a year ago I published in »Medicinsk Revue» a case of gangrene of the lung after pneumonia, with abundant putrid expectorations and high temperature. This case was treated for a long time in the most different ways without any result. After 3 injections of 0,60 neosalvarsan a cure was obtained. The temperature fell immediately after the injections, the strong putrid smell ceased, as did the quantity of the secretions, the cough and the physical symptoms. For the rest I refer to my publication in »Medicinsk Revue».

RAHLFF. I had in my department (Aarhus) a case, which was almost a true copy of the case first mentioned. But it

was cured after ordinary symptomatic treatment. I therefore presume, that one should be careful in judging of the therapeutic worth of the effects of neosalvarsan in the cases mentioned.

SCHROEDER. The demonstrative power of my cases was supported by several of those who have taken part in our discussion also having attained similar good results. It was of course always difficult to say whether the turn for the better was *post* or *propter*, but when a patient like the former who part in our had been lying in hospital for 5 months without any change, and in whom the turn for the better then occurred directly after the application of the remedy, the probability was for a direct connection.

As to the size of the dose, and taking in to consideration a possible predosing with mercury, we began with small doses (15 ctgr.) to avoid injurious influence. It was not to be supposed that syphilis was of any account in the cases here, as they all had high temperature. There were however no signs of an active or of a cured syphilis, and the W. R. (performed only in one case) was negative.

### H. C. Gram. On the blood-platelets and the bleeding-time in diseases of the blood.

The blood-platelets are of great importance in coagulation and hæmostasis. The blood-platelets no doubt originate with the giant cells of the bone-marrow. When the platelet-count falls much below the normal, signs of hæmorrhagic diathesis appear.

In contrast to other methods, where the platelets were counted directly or in relation to the erythrocytes in blood from an incision in the skin OLUF THOMSEN counts the blood-platelets in plasma from citrate blood (0,5 cm.<sup>3</sup> 10 % citrate + 4,5 cm.<sup>3</sup> blood). The plasma containing platelets, which is left uppermost after the blood-corpuscles have sedimented, is diluted in varying proportions with a solution of 0,9 % NaCl containing formalin, and we count in THOMA-ZEISS' chamber in the usual manner after  $\frac{1}{2}$ —1 hour has elapsed. The platelet-count per mm.<sup>3</sup> blood is determined from the centrifugal sediment after  $1\frac{1}{2}$  hour of centrifuging at 3,000 rotations per

minute. After 15 minutes centrifuging the sediment from the cells still contains 5—10 % plasma.

The calculation is made from the following equation:

$$\text{Platelet-count per mm.}^3 \text{ blood} = \frac{\text{Platelet-count per mm.}^3 \text{ citrate-plasma} \times (\text{citrate of blood (5)} - \text{sediment rate (0,5)})}{\text{Citrate of blood (5)} - \text{citrate (0,5)}}$$

Double-tests and counting of the same tests after they have stood different lengths of time, have convinced me of the accuracy of the method.

»Mixed» hospital-patients with »indifferent» afflictions showed platelet-count between 200,000 and 500,000 per mm.<sup>3</sup> The greater part of the 122 patients had disc-figure between 300—450,000. In a smaller number of normals the average figures were a little higher.

In different diseases of the blood the following circumstances have been found:

1) In 3 cases of hæmophilia the platelet-count was normal but rather high.

2) A case of hæmolytic icterus showed low normal and slightly reduced platelet-count.

3) Out of 21 cases of *ordinary anæmia*, 11 showed normal disc-figures, 10 even considerably increased values, up to one million per mm.<sup>3</sup>

4) *Pernicious anæmia*. Out of 18 cases examined the 17 showed a greatly reduced platelet-count, often below 100,000. The 18th was only observed during a remission and showed a low normal figure.

During a remission the disc-figure generally increased and often reached normal values.

5) *Lymphatic leucæmia*. In 6 out of 7 cases the number of platelets was reduced, but only extremely so in 2 cases.

6) *Myeloid leucæmia*. Of 5 examined cases. 2 showed great increase in the disc-figure, 1 was normal and 2 had a very considerable reduction.

In the latter 3 cases the blood to a certain extent resembled that of a pernicious anæmia.

The changes in leucæmia can not exclusively be caused by the Röntgen-treatment, as several of the patients with reduced platelet-count never have been treated before.

The counting of the platelets is important for the diffe-



rential-diagnosis between ordinary or pernicious anæmia, partly for the prognosis as high figures and rise by repeated examinations in pernicious anæmia point to there being an inclination to improvement.

Besides this the platelet-counting is of importance for the diagnosis of accompanying hæmorrhagic diathesis.

As the course of this hæmorrhagic diathesis often is latent, it may be proved by observing the hæmorrhage of small skin cuts.

The determination of the »bleeding-time» (DUKE) is done by making an incision of 2—3 mm. in the ear with a garded knife and by every half minute wiping off the drops of blood with filtering paper, until the hæmorrhage ceases.

In 61 persons with normal disc-figures the hæmorrhage was found to last from 1  $\frac{1}{2}$ —4 minutes.

With hæmophilia the hæmorrhage often ceases within the normal limits of time, as the capillary vessels are stopped by platelet-thrombi, but the slightest movement or touch makes the hæmorrhage start afresh.

When the number of platelets is reduced below 200,000 we occasionally find a slight prolongation of the bleeding-time.

By a reduction below 100,000 platelets per mm.<sup>3</sup> the duration of the hæmorrhage is nearly always prolonged by more than 10 minutes. The bleeding-time thus gives a rough estimate as to whether there is any considerable lack of platelets.

The hæmorrhage which in serious cases of pernicious anæmia may be of almost unlimited duration is generally easily stopped by compression with dry cotton-wool, presumably because in this way a clotted crust is formed over the incision.

The prognosis for an eventual surgical interference is very doubtful, when the duration of the hæmorrhage exceeds 10 minutes or when the number of platelets is less than 100,000.

### **Th. E. Hess Thaysen. The laxative treatment of chronic constipation, its results and indications.**

Both civilised and uncivilised people know, that children ought to be accustomed to regular motions at certain times, and that neglect in this connection may give rise to serious

troubles. Less well-known are the experiences of the English philosopher LOCKE, who as far as I know, has been the first to mention that obstipation can be cured by trying to make the motions a habit.

It is on LOCKE's experiences that the alaxative treatment is founded. Its main principles are as follows:

- 1) The immediate cessesing of the use of aperients,
- 2) To try regularly and repeatedly to have motions at a certain time every day,
- 3) To lead a regular life, with regular meals and regular exercise as well as plenty of sleep;
- 4) As a help, a glass of boiled water on empty stomach is prescribed, and boiled fruit in the evening, but all dishes prepared with milk are to be forbidden or restricted;
- 5) The patient is to attend to his daily work as far as possible, and is to think as little as possible about his trouble.

I suggest the title »alaxative treatment» for this treatment so as to emphasize, that it is a treatment without the use of aperients, in contrast to the usual laxative treament. Furthermore there is not the slightest doubt, that the withdrawal of laxantiae for a great deal contribute to the good results of the alaxative therapie.

In all I have treated 52 cases of habitual constipation in this manner. Of these the 35 were cured immediately, 10 improved and 7 remained unchanged; 67% cured, 20% improved and 13% unchanged.

Compared with the old fashioned treatment with oil-enemas generally combined with massage and baths, which in a series of 151 cases from departement B. Rigshosp., Copenhagen, gave 51 % cured, 35 % improved and 14 % unchanged, the result of this practical therapie must be said to be excellent. The cheapness of the treatment and the great ease with which it is carried through, speaks in its favour, while the treatment with oil-enemas is now expensive and rather troublesome.

In an essay published some time ago I suggested dividing the constipation in three degrees; the first in which an aperient acts for several days, the second in which it only acts one day, and the third in which the patient has no movement in spite of taking aperients for several days and being finally obliged to resort to an enema.

In my series of cases we find all these degrees of constipation. The duration of the constipation also varies from 1 to 25 years. Even if the prognosis is better, in the more recent and less pronounced cases, we can never beforehand exclude the possibility of curing a serious case. It is the quality of restitution of the bowel that this depends on, and of this we only know very little in a particular case. On the other hand the age of the patient is of greater importance; the alaxative treatment gives the best results in young people.

In the table below we will find information as to the influence of the following complications:

Table I.

21	cases	without	complications,	17	cured,	4	improved,	unchanged
15	»	with	dyspepsia	11	»	2	»	2
10	»	»	pains	5	»	3	»	2
6	»	»	neurasthenia	2	»	1	»	3

As the complications often appear combined in the same patient every case is entered under that complication, which was most pronounced.

We see from the table, how nervousness in patients suffering from constipation influences the result of the treatment, so that the state of the nervous system is of great importance for the result of the alaxative treatment. It gives the poorest results in neurasthenics and hysterical persons, which in my opinion opposes *Dubois'* theory of habitual constipation being a psychoneurosis.

The dyspepsia has in most cases had the character of typical colo-dyspepsia, c. e., which as a rule appears several years after the obstipation, and where the cardialgy shows itself immediately or shortly after meals, and where the secretion, the motility and the position of the stomach in the most of the cases are normal or only show small changes. In the cases with dyspepsia which I have treated, this has only been little pronounced and the state of nourishment of the patient and his nervous system have not been specially effected by it. The pains have never been such as are characteristic for the spastic constipation, but always moderate. The alaxative therapie gives but poor results in cases of spastic constipation.

The course of the treatment in the succesful cases is as follows:

There is always a preliminary constipation which lasts from 2—4 days, rarely longer, and then to the great astonishment of the patient the first spontaneous motions occurs. In the first week there are motions 2 or several times, they are as a rule hard and lumpy, but soon get softer. In the course of a fortnight they occur daily and spontaneously, even if rather hard; in the third or fourth week the motions in the successful cases are normal. If they continue to be hard, I prescribe 10—15 gr. paraffine-oil in the evening, until they become soft, and then the oil is gradually diminished. Except in the first cases I have only used massage as a remedy for possible troublesome inflations, and never in the beginning of the treatment. To illustrate the course of the treatment, I quote a recent case in detail.

A young girl of 18 had for several years been suffering from constant and increasing constipation. She had often been without motions for a fortnight and came to me, because for almost a month and in spite of plenty of aperients she had had next to no movement (some very thin after an enema 2 weeks before). I at once prescribed alaxative therapie which after 2 days brought about the first spontaneous motions. In the course of the first week she had motions 3 times, in the second there was daily and spontaneous movement, if a little hard, and in the fourth her motions were perfectly normal and have continued to be so 3 months after treatment.

In table no. 2 we get information as to the lasting value of the alaxative therapie. It confirms the old experience that chronic constipation is apt to give recidivation. But the cure has been efficient in more than half of the cases, in 6 % relapse has occurred. In all the improved cases the patients need not take aperients or only rarely; the most of them keep their digestions in order with paraffine-oil in small doses.

Thus *the indications* for the use of the alaxative therapeia are the following.

It is the main remedy in the treatment of the uncomplicated constipation, quite independent of its age or degree.

It ought to be tried in all cases complicated with slight dyspepsia, combined with a purée diet. Also in all cases where there are no special pains.

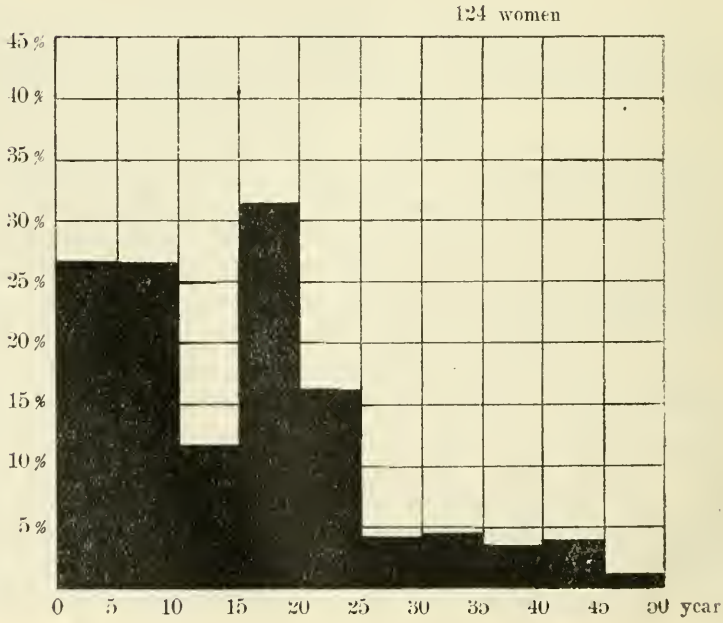
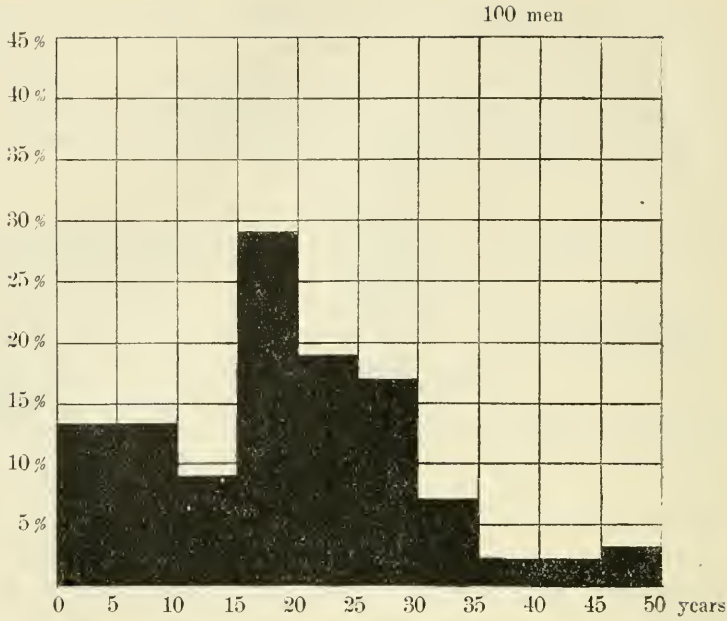


It is in the nature of the alaxative treatment, that it is our best prophylactic remedy against a beginning constipation and it should therefore be instituted in cases of complicated constipation e. g. when people have to stay in their bed, when travelling, in change of residence and when the constipation continues after the cause has disappeared.

Table no. 2.

Elapse of time after treatment.	State of patient when discharged.			Present state.		
	cured	impro- ved	un- changed	cured	impro- ved	un- changed
2 years . . . . .	—	1	—	1	—	—
1 $\frac{1}{2}$ . . . . .	1	2	—	2	1	—
1 $\frac{1}{4}$ . . . . .	1	—	—	1	—	—
1 . . . . .	2	2	—	2	2	—
9 months . . . .	4	—	—	3	1	—
7—8 " . . . .	3	—	—	2	1	—
6 " . . . .	3	—	—	1	1	1
In all	14	5	—	12	6	1

A similar treatment of habitual constipation has already been recommended by *Trousseau*, who however combines it with enemas if the patient has not had motions for 48 hours. It is no doubt the active principle of the treatment recommended by *Kohnstam* with meat-free diet, he also forbids his patients to use aperients and like *Trousseau* only allows enemas in cases of 2 or more days of constipation. It has been recommended by *Dubois* 1886, *Forel*, *Déjérine* and *Lyon* as an universal remedy for chronic constipation. They all combine a forceful suggestive treatment of the patient with it, according to the theory that habitual constipation is a form of psychoneurosis. The fact, that I have never utilised suggestive treatment with my patients and have yet obtained good results, does not point to the correctness of this view. The alaxative treatment is not a universal remedy, for we cannot do without aperients, but the use of these can be greatly restricted. The principle of alaxative treatment, always to try to get motions day by the same time, even if there



is no desire for it, should never be neglected in the laxative treatment.

Finally may I ask you to look at these curves of the appearance of constipation at different ages. We see, that there are 2 periods in which the greater part appear; in childhood, and in the period between 15 and 25 in women and between 15—30 in men. When it is seen, that almost one third of the cases appear in the infantile age, the thought occurs that there must be a certain inborn tendency to it. The other end of the curve is also best explained from the same point of view, as the general causes for habitual constipation do not explain the course of the curve; these are found at all ages.

The fact that the disposition is especially pronounced at the age from 15 to 25 is perhaps explained by this being the age of puberty, in which the organism undergoes so many changes.

There cannot be even fairly important changes in the nervous apparatus of the bowel in many cases of constipation, which are several years old, since they can be cured in the course of a few weeks with laxative treatment. The course of the curve of the results of the laxative treatment thus make it probable, that the constipation in a great many cases, perhaps in most, is caused by an inborn disposition, which has been stirred by some chance, and which has been kept up by the use of aperients.

It has long been supposed, that chronic constipation might be of a constitutional nature, but the arguments here mentioned are, I think, the only ones of any lasting value, amongst all suggested in support of this view. We do not know, if in the cases where the laxative treatment is of no avail there are anatomical changes of the bowel, or if these cases have a different ethiology. *Keith's* examinations of the changes of the neuro-muscular apparatus in certain cases of chronic constipation, make it probable, that such may occur but we are without the certain basis for such examinations viz. the normal anatomy of the tissue in question.

### Axel Borgbjærg. The Treatment of Obstipation.

In all brevity I will here give an account of some investigations which my assistant Dr. ALS NIELSEN and I intend publishing later on, when the necessary after-examinations have

been concluded. I think however that I already now at the Conference can give some provisional information, which will show my views with regard to the treatment of chronic and habitual obstipation. By this I understand a chronic obstipation without any other trouble on which it may be dependent. I have however also reckoned the most cases of chronic constipation, which are found together with nervous and neurasthenic symptoms; only such cases have been left out, where these symptoms have been so pronounced, that they have quite dominated the appearance of the illness, and the constipation itself has been of quite a minor importance for the patient. These cases are however few.

In the course of  $2\frac{1}{2}$  years I have among 1911 patients with digestive troubles had 306 with pronounced chronical obstipation, but of these several have formerly suffered from organic or intestinal troubles, which may have produced obstipation, and only 142 can be looked upon as cases of »pure» habitual obstipation. I think, it is correct to use the term »habitual obstipation», even if it lately is not so much used, because obstipation in very many cases, even perhaps in all, is a matter of habit or rather a matter of bad habit. In the treating of these patients I have before all used the »educational» method by teaching them, that they can get spontaneous movement, when they will it, that is to say by using their patience and will-power. The most important thing is therefore to stop the use of all aperients, not gradually, but suddenly (as I pointed out formerly in a lecture in Selsk. f. fysisk Terapi og Diætetik in Decbr. 1916). This lecture has been published in Ugeskrift for Læger 1917, no. 5. As a help in the treatment I have used dietetic prescriptions, often meat-free diet for a short time, and physical methods of treatment: massage, gymnastics, hydro- and electrotherapeia, the latter however only to a small extent, as well as ordinary exercise; this was generally only for the cases with nervous and asthenic symptoms. Sometimes, especially in cases of sphincter-spasms without organic troubles of rectum (cases of fissura ani with constipation are not reckoned), I have used suppositories of extr. belladonnæ often together with extr. nucis vomic especially in patients suffering from inflation and pain in the stomach.

The difficulty is to make these patients, who as a rule for many years constantly have taken aperients, stop taking these.



They declare, that it is impossible for them to get any movement without laxantia; they say, that they have often tried it, but that it has always given them headache, pain and other uncomfortable symptoms, without their having had any movement.

Here the patience and energy of the physician, as well as that of the patient is put to a hard test, but I have nearly always managed to conquer the difficulties. An examination with X-rays is a good help and in many cases I look upon it as being indispensable. Often it must however be used for the sake of the diagnosis, so as to ascertain that we have to deal with a »pure» obstipation. But furthermore the physician gets the opportunity of daily controlling the state of the filled intestine and the manner in which it empties itself. Very often he can foretell what day the motion will take place — it is only an advantage that he in some cases suggests the patient to evacuate at the time mentioned — but often the motions appear spontaneously from the first or second day of observation, to the great astonishment of the patient, who thinks that he has been given an aperient or looks upon it as magic. If the movement has begun to come spontaneously, it will as a rule continue to do so, especially when we have to do with intelligent persons. According to my idea it is absolutely necessary, that the physician who attends the case must be present at the X-ray examination so that he can treat the patient daily.

I always continue the examination until the colon is quite free from barytta, even if this takes 3 or 14  $\times$  24 hours or longer.

After the examination with X-rays it may occur, that there for some days is no movement, but this is no doubt due to psychic reasons, and it is then the physicians duty to influence the patient mentally. In such cases the dietetic and physical methods of treatment, which I mentioned before will often prove to be efficient. I do not however mean to say, that these only act suggestively; the same is the case with the above-mentioned suppositories. It is best to cease with these as soon as possible and gradually. In this manner I have in the most cases managed to cure the constipation, i. e. made the movement come spontaneously. I do not demand daily movement, but am satisfied with motions 2 or 3 times weekly, if only they

occur without difficulty, and so that the patient is not troubled by them. Generally the patient feels quite well, many of the nervous symptoms disappear, also the pains in the stomach cease and his general state of health is good, even if quite a long time elapses before the first spontaneous motions take place. I have thus observed a patient for 13 days, without him being troubled in the least by it. Then the motions came spontaneously and continued to do so.

Very often there is however soon a daily movement. It is of course very important to encourage the patient to go to the lavatory every day at a certain time, when he has time to concentrate his thoughts on the act, which is so necessary for his state of health.

As I mentioned before all the 142 patients which I have treated in this manner were cases of pure obstipation, which during a certain period were under my treatment. I succeeded in curing 103 of these, that is to say 72 %, completely in the course of a short time, in fact most of them were really cured at once. As a rule the cure was so easy, that I myself was astonished. In all these cases the effects of the cure lasted while the patient was under observation. On account of circumstances the observation in a few of the cases was only short, but in the most it lasted from 3 months to 2 years.

Our final examinations are not yet ready and only later on will I be able to pass a decisive opinion as to the duration of the cure. In some cases relapse may have occurred without my knowledge, although I implicitly asked the patients to come to me, if such should occur.

Of 142 patients thus 103 were cured immediately, 17 improved — they did not take aperients, but now and again a clyster, even if the movement generally was spontaneous — and 6 remained at the same stage, continuing with aperients.

In the remaining 16 cases the cure was not carried through, or I did not observe the patients after they had begun the cure. Some of them were casual visitors, who did not come oftener and who did not later on communicate with me, so that I in these cases can say nothing about the effects of the cure; at any rate not before the completion of the final examinations.

Even if all these be considered poor results, and this would in my opinion be incorrect. I look upon the result of

this method of treatment as being so good, if not excellent, that I recommend banishing of aperients in all cases of chronic habitual obstipation.

### A. Norgaard. On the value of the determination of catalase for the clinic of intestinal diseases.

*Catalase* is a ferment which divides hydrogen peroxide into water and free oxygen ( $2\text{H}_2\text{O}_2 = 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ ). This ferment is found in all living cells, it is easily dissolved in water and can exist after the death or decay of the cell, if it is not exposed to detrimental influences, which in this case are 1) great heat, 2) strong acids (hydro-chloric acid, lactic acid) or 3) if its kept too long. Even a temperature of  $37^\circ$  is in the latter case of importance, at any rate for dissolved catalase, which is not bound to any cells.

The catalasis in the fæces may originate with the food, but it may also be caused by an admixture of cells during the passage through the digestive tube. On account of the preparing of the food (by boiling, baking etc.) the amount of catalase will be considerably restricted. In the stomach, the catalase of the food which has not previously been destroyed, encounters the hydro-chloric acid of the stomach, which entirely frees the contents of the stomach from catalase. For this reason *the quantity of catalase in the fæces gives a measure for the admixture of cells in the intestine.*

It is seen that the red and white blood-corpuscles will be practically the only sources for admixture of catalase in the fæces.

*The test for catalase in the fæces* is performed by rubbing a little fæces (the size of a pea) on to a clean object-glass or on to the bottom of a china-dish, let it dry for a minute or two and then drip one or two drops of 3 %, hydrogen peroxide into it. After a minute the quantity of froth ( $\text{O}_2$ ), which appears is observed, and this gives an idea of the quantity of catalase. The test is easily combined with a blood-reaction: after the catalase-reaction has been noted, 1 or 2 drops of newly made solution of benzidine (benzidine 0,02, acetic acid and 1,0, 3 % hydrogen peroxide) is added. According to the positive result of these reactions (appearance of froth with hydrogen per-

oxide, blue colouring with benzidine), or the negative (no froth, no blue colouring), we can distinguish the 4 categories as follows:

1) *Weak or no catalase-reaction, weak or no blood-reaction.* This is found in normal fæces (but not after food containing much blood, see 2), in nervous diarrhea, in diarrhea with Graves' disease in patients who have retained their ventricular functions, in toxic diarrhea (meat-poisoning), in uncomplicated fermentative dyspepsia and in colitis mucosa. Furthermore it is often seen in achyli, but rarely if this disease is combined with diarrhea.

Obstipation belongs to this group. Here the quantity of catalase in the fæces is further reduced on account of the prolonged stay in the intestine. The cases with irritation of the intestine (stercoral-diarrhea, see 3) are excepted.

2) *Weak or reduced catalase-reaction with pronounced blood-reaction* is found in cases where the erythrocyte-catalase is destroyed, before the blood gets into the intestinal tube; it occurs partly by alimentary mixture of blood, partly by hæmorrhage from the nose, the throat, the mouth and oesophagus. A number of cases with bleeding by ulcer corp. ventriculi also follow this rule.

3) *Pronounced catalase-reaction without simultaneously pronounced blood-reaction* occurs everywhere in cases of suppuration of the intestinal tube and is proved by acute and chronic enteritis. The gastrogenous enteritis also belongs to this group, which most frequently appears in intermittent increase of the quantity of catalase in the fæces, and furthermore the cases with fermentative dyspepsia combined with enteritis. Also the obstipation may be accompanied by enteritis in consequence of the irritation of the mucous membrane by the hard contents of the intestine. The stercoral-diarrhea is closely connected with this. Most of the cases of colitis must be reckoned to this group, and also patients with abscesses perforating to the intestine. In the greater part of these diseases mentioned in group no. 3, there is a question of specific (or unspecific) troubles of infectious origin.

4) *Pronounced catalase-reaction and pronounced blood-reaction* is found in diseases where the admixture of blood takes place in the intestine, or where there besides a suppuration is hæmorrhage. Inside this group we have hæmorrhages from



duodenal ulcers, from typhoid or tuberculous intestinal ulcers and from carcinomes and hæmorrhoidal tumors, as well as colitis suppurativa chronica, dysentery and other serious forms of enteritis.

As seen by this scheme it is possible by 2 simple reactions, which only take a couple of minutes and which only demand few utensils and 2 drops of simple reagents, to set differential diagnoses. It must however be admitted that the value of the tests is increased by performing them several days running on the same patient.

*Discussion* to THAYSEN's, BORGBJERG's and NORGAARD's lectures:

SIGV. MADSEN. Time does not allow me to go into the details of this interesting question. I will only remark that in such an alaxative treatment one must try to arrange the nourishment in a suitable manner.

In coarsely ground oatmeal or coarsely ground wheatflour served as porridge, we have a splendid remedy for obstipation. Taken in the morning with sour cream such porridge will cure a persistent obstipation — provided there are no complications.

PETRÉN. As far as I have understood Dr. N. he means that the catalase-reaction should be a differential diagnosticum to enable us to determine the position of an ulcer in corpus or rather near pylorus. I need not here point out, how important it would be, if we really could find a means of differential diagnosticum on this question.

NORGAARD. In duodenal ulcer it would seem to be the case, that the pronounced benzidine-reaction and the catalase-reaction have a parallel course. The hæmorrhages from the upper part of the digestive tube will never give any cause for an increase of the quantity of catalase. As to ulcer of the ventriculus with hæmorrhage the table seemed correct. There are however exceptions in cases with heavy melæna. I suppose the great quantity of catalase in such cases can hardly be destroyed by the existing quantity of acid.

THAYSEN. To Dr. BORGBJERG I wish to remark that the paraffine-oil cannot be compared with enemas of oil, as these for a greater part act through a chemical irritation of the mucous membrane of the bowel. As to paraffine oil, we as yet only know, that it is chemically indifferent.

**Krag-Möller. On the significance of intestinal tuberculosis for anæmia in consumptives.**

Ladies and Gentlemen,

Prompted by Prof. FABER's lecture: »On anæmia and achylia» in the Medical Society of Copenhagen in 1913, I instituted some investigations as to anæmia in consumptives, amongst whom one might expect to find many cases of gastric achylia. In a paper, published in *Ugeskrift for Læger* 1917, which by the way was based mainly on information obtained at the archives, I proved that there seemed to be a regular connection between the especially pronounced cases of anæmia in consumptives and tuberculosis of the small intestines.

As this phenomenon seemed to me to be of great interest in several directions, especially regarding the question of the etiology of the anæmias. I have continued the investigations so as to procure a series of cases, which have been observed with this special object in view; the figures in the table furthermore only refer to the post mortem cases.

The cases have not been chosen in any other way, than by selecting such cases, in whom there was the greatest chance for a post mortem examination.

The examinations which have been undertaken in addition to what is generally done in the wards (the tuberculosis wards at Oeresundshospitalet, Copenhagen), have been repeated fairly regularly (determinations for hæmoglobin with an interval of about one month), at the same time indican-determination in the urine, and in the greater part of the cases benzidin and catalasis-reaction of the fæces.

The determinations of hæmoglobin have been performed with Autenrieth-Königsberger's apparatus, standardised on blood with known capacity of oxygen and so that an oxygen-capacity of 18,5 vol. % equals 100 % hg.-reading after 10 minutes.

About 130 patients have hitherto been examined, but only 39 of these have as yet had a post mortem, and on these the figures in the table have been based. In a few of the most pronounced cases of anæmia, blood-microscopy as well as the above mentioned examinations has taken place; in completion I only need to add that there has always been a question of ordi-

nary anæmia with the type of blood which is well-known in tuberculosis.

According to what was found in the intestine at the post mortem, the 49 cases are divided into groups as shown in the table, and an average hg. % has been calculated for each group by utilising the last hg. figure found before death. In this manner it is, I suppose, easiest to explain a series of cases, who naturally at the post mortem present all possible combinations and stages of tuberculosis in the different intestinal sections.

It is from the table distinctly seen, that the consumptives, who get tuberculosis of the small intestines become very anæmic compared with those whose tuberculosis of the intestine is localised to the large intestines, or who quite escape intestinal tuberculosis.

Another support for the cause of the serious anæmia in consumptives to be looked for in the trouble of the small intestines, is the exact conformity between the average % for cases with hyper-indicanuria and tuberculosis of the small intestines, and those with normal or subnormal indicanuria and no intestinal tuberculosis; hyper-indicanuria being generally regarded as a symptom of disease of the small intestines (WOLOWSKI and others).

On the other hand the average hg. % for gastric achylia and no achylia, and for amyloid degeneration of the organs and non amyloid deg. vary rather indifferently around the average % of the whole series; but the figure for cases with gastric achylia according to FABER's examinations is a little lower than for those with no achylia, and in amyloid deg. it is according to GULLBRING a little higher than for those without amyloid.

The supposition that of the disease of the small intestines is a cause of the serious cases of anæmia is furthermore supported by the average hg. % in the cases with affliction of the small intestines of an older date (and therefore more pronounced) being considerably lower than in the cases of more recent date. On the whole we find almost regularly, that the lower the hg. figure, the higher the ulcerations go up into the small intestines. Thus the two most serious cases of anæmia in the series (40 % and 46 % hg.) besides several other ulcers, had a belt-shaped somewhat stenosing ulcer of jejunum, in the one only a little below the duodenal intestine.

Judging from the above, it then seems justifiable to suppose that the figures in spite of the series of cases still being relatively small, unmistakably point to there being a causal connection between the tubercular affliction of the small intestines and the cases of serious anæmias in consumptives.

Table.

Average hæmoglobin per cent of all cases: 70,8 %

— Tub. intestin. 81,3 % Hg.	+ Tub. intest. crassi. 79 % hæmogl.
	+ Tub. intest. ten. 52,3 % hb.
	+ Tub. intest. ten. et crassi 61,1 % hb.

Hyperindicanuri: 60,5 % hb.

Normal. or subnormal Indican: 79,2 % hb.

Achylia gastric: 70 % hb.

÷ Achylia: 72 % hb.

Degen. amyl. organ: 75 % hb.

deg. amyl. 71 % hb.

On account of the limited time I shall not dwell on the purely clinical importance of this observation for the early diagnosis of an otherwise so occult affliction as tuberculosis of the small intestines, as being the explanation of many a case, where stethoscopy and ordinary examination perhaps have not succeeded in accounting for a continued stand-still or even a decline in the general state of health, but where the decrease in the hg. % points to a tuberculosis of the intestines, which as yet is not manifest. I only wish shortly to consider some of the deliberations, which the result of these examinations give rise to with regard to the importance of the small intestines for the normal mixture of blood.

Why do consumptives with tuberculosis of the small intestines become so relatively very anæmic? The intestinal hæmorrhage which accompanies so many of these cases, but in no wise is especially constant cannot be the cause, for why should then patients with tuberculosis of the large intestines not be anæmic? It is more likely to suppose that a



resorption of hæmolytic toxins, which have been produced in the afflicted small intestines takes place. Then we also understand, why patients who also have tuberculosis of the large intestines are less anæmic than those with tub. of the small intestines only, because the affliction of the large intestines generally give diarrhæa and thus reduced resorption of the toxins; at the same time the diarrhæa acts concentratively on the blood, that is to say, it conceals the anæmia.

Later on, when my series of cases in sufficiently big, I hope to get the opportunity of expounding many more considerations and details in a more complete work.

### Chr. Gram. Symptoms of the central nervous system in influenza.

Gentlemen,

It is a wellknown fact, that we with influenza find several diffuse symptoms of the central nervous system, such as: headache, heaviness, dullness and insomnia. We cannot however say, that these symptoms are specific for influenza, as similar symptoms are found with other infectious diseases, for instance with typhoid fever and paratyphoid. But in many cases of influenza, which have passed without any pronounced symptoms of the organs, a very great fatigue both at physical and intellectual work, dullness, headache and insomnia have lasted remarkably long.

During the stirring period of an epidemic of influenza, like the one Scandinavia recently from 1918—1919 has passed through, it is especially the cases with pneumonia which draw our attention. But some cases with especially pronounced nervous symptoms, have also been mentioned, for instance polyneuritis: SCHROEDER, at the meeting in »Neurologisk Selskab» March 26th 1919, Hosp. Tid. no. 27. <sup>2</sup>/<sub>7</sub>. 19, page 819. This was a typical case of polyneuritis, which appeared 3 days after an influenza. The lumbal-puncture showed cells <sup>7</sup>/<sub>3</sub>, globuline 6, albumen 90 in limpid fluid (the pressure is not mentioned). The author says, that in cases of alcoholic polyneuritis no globuline is found in the cerebro-spinal fluid.

I have therefore been anxious to hear, what my colleague in Stockholm had to say about influenza and the nervous system during the epidemic in Sweden from 1918—19. Possibly this might enlighten me as to the diagnosis of the following case, which I shall briefly describe.

The patient, a colleague of Copenhagen, is 48 years old and married. He has been under treatment in my department from February 19th until July 3rd 1919. His family is healthy, he has had the usual childrens' diseases, is not scrofulous, and he does not think that he has had influenza before. His wife is healthy, pregnant, he has 2 healthy children; and none have died. He denies abuse of spirits and venerea, WASSERMANN is negative both in the blood and in the cerebrospinal fluid. He smokes a great deal. The last 9 months have been most strenuous for him, and he has had many patients with influenza. In spite of this he has managed fairly well until the beginning of February 1919. He then felt very tired, but fought against it for some time. He suffered from headache and diplopy, so that he had to wear an eye-flap. But on the whole he had no time to take any regard to himself and he did not take his temperature. February 13th the headache was much worse, he had delusions and was obliged to go to bed; the temperature was 39,8 and he was restless and confused. Nobody else in the house was ill. There was no angina, no digestive troubles, no »stiffness of the neck». He took a little aspirine and the temperature fell quickly, but the headache, the pressure in both parts of the forehead, corresponding with sinus frontales and the diplopy troubled him much. Also he was a little hard of hearing and giddy. Both the urination and the urine were normal.

A specialist was called in and decided that the patient probably was suffering from tubercular meningitis. After this I was summoned. I found the patient in bed with slight ptosis and paresis of the right muscle rectus externus, he was very dull, pulse 80 regular, temperature 38,5. There was no exanthemata and normal stethoscopy of lungs and heart. The patient was removed to my department. His relatives were naturally greatly depressed.

The first week he was lightly feverish, the temperature was only once as high as 39,6, and then it fell evenly to subfebrile without being of any special type. Again it rose after

the 2 first lumbar punctures ( $^{25}/_2$  and  $^{5}/_3$ ), and after these for almost 2 months there was a slight constant fever between 37.5 and 38. But the general state of the patient improved all along.

The ophthalmoscopy showed slight ptosis and slight paresis of the right muscle rectus externus (tires quickly). The right pupil is smaller than the left, both react normally. Retinae normal. The otoscopy showed nothing abnormal except cerumen in both ears. The tympanum and the hearing are normal after the cerumen has been taken away. Slight nystagmus is seen, but it is assuredly not labyrinthary.

Nothing abnormal in the nose or on sinus frontales.

*Widal* negative. No bacillus typhosus or paratyphosus in faeces (Serum Institutet).

*In faeces*, a few eggs of parasites (*trichocephalus dispar*).

*In the blood* hæmoglobine 94 (corr. SAHLI), and 3.4 % eosinophile leucocytes.

February 25th a lumbar puncture took place, with increased pressure (20 cm.<sup>3</sup>) limpid fluid.

*Albumen* 40, *globuline* 36 per cm.<sup>3</sup> almost exclusively small lymphocytes, no bacilli.

*Wassermann* negative.

*Pirquet's reaction* negative. (The tuberculine was very pronounced in tests with other patients).

*Lumbar puncture*  $^{5}/_3$  showed high pressure. 20 cm.<sup>3</sup> albumen 30, globuline 2, cells 33 (lymphocytes). Inoculation in guinea-pigs observed until  $^{6}/_5$ . 19. (more than 2 months) showed *no sign of tuberculosis*. There was no paresis of the extremities or of the face. The reflexes were natural, only the vasomotorical reflexes were pronounced. We then asked advice of Prof. Dr. CHRISTIANSEN at the neurological polyclinic departm. of the hospital, who supposed, (*WASSERMANN* being negative), that the diagnosis meningitis basalis incipiens, probably of tubercular origin, was the most likely.

During the whole of the illness the patient suffered greatly from insomnia, but after having taken 35 ctgr. medinal and 50 ctgr. phenacetine he slept well.

For curative reasons further lumbar punctures were performed.  $^{23}/_4$ ,  $^{5}/_5$ ,  $^{13}/_5$ ,  $^{24}/_5$ ,  $^{3}/_6$ ,  $^{17}/_6$  and  $^{24}/_6$ . Pressure 220 mm. water (STENSTRÖM), quickly decreasing, albumen 40, globuline 3, cells 12 (as before).  $^{5}/_5$  pressure 250 which falls after

emptying of 22 cm.<sup>3</sup> to 100, albumen 40, globuline 3, cells 9.  $13\frac{1}{5}$  pressure 175, and after emptying of 25 cm.<sup>3</sup> it is 100 mm. albumen 40, globuline 3, cells 10 etc.  $24\frac{1}{6}$  pressure 230 which after emptying of 25 cm.<sup>3</sup> falls to 90, albumen 30, trace of globuline, cells 3.

The punctures did not trouble the patient, only the first times there was a slight rise of temperature. The appetite was good and the food agreed with him. His weight increased gradually from 65,2 Kilo to 75,2 Kilo.

June 12th he was up after already long having been lying in the open on a stretcher. July 3rd he was discharged feeling quite well, only a little tired and still inclined to insomnia. He is now perfectly well, but has of course not begun his work yet.

So far, there can be no doubt as to the diagnosis of meningitis. According to our rules it ought to have been meningitis basalis tuberculosa, but partly the clinical course of the disease is not in accordance with this (PIRQUET's reaction was negative and so was the test with guinea-pigs) and partly, and this is the essential thing, the patient recovered, (7 months have now elapsed).

It cannot have been an acute hæmorrhagical encephalitis in adults as STRÖMGREN and OPPENHEIM amongst others have seen after influenza. (There was no stasis of the optic papilla, no symptoms of hemiplegia etc.). I suppose it must have been meningitis serosa post influenzam. (Prof. STRÜMPPELL mentions, that he in his department has had cases of meningitis with lymphocytes in the spinal fluid which recovered, but never any case with tubercle-bacillus).

### G. Flöystrup. Ectopic auricular systoles in a case of influenzamyocarditis.

It seems that affections of the heart have not occurred very frequently in the recent epidemic of influenza, at least to judge from the very copious literature now before us. In fact SCHEEL<sup>4</sup> who treated 849 serious cases in his wards did not observe a single case of endocarditis and only a few cases of pericarditis. Myocarditis he saw twice and neurosis of the heart once. Among the nearly 200 patients, whom we treated for influ-



enza in Department A of the Rigshospital, including many very serious cases, we saw no heart disease either. Yet some slight cases of myocarditis may have been concealed beneath the other, more prominent, symptoms of the disease.

Nor does it appear that the writers of handbooks and textbooks, published before the last epidemic, consider heart affections frequent or serious complications with influenza. ÅSER<sup>5</sup> says: "As a rule the pulse is soft in consequence of the effect of the influenza virus upon the heart. Otherwise there are no symptoms due to it." ROMBERG,<sup>3</sup> on the other hand, considers heart affections more frequent, writing that dilatations of the heart and muscular mitral incompetence *may* occur, likewise cardiac weakness, angina pectoris, and irregularities of rhythm, which may all be rapidly passing or prolonged. Of a similar character are the considerations of KRAUSE<sup>2</sup>. When all comes to all, the heart diseases thus seem to be rather infrequent in influenza apart from the weakening of the heart-power, which is generally observed so long as the infection is still active. The greater interest is, therefore, attached to the following case.

A porter of the Danish Government Railways, aged 26, was treated in Department A from December 10th, 1918, to April 3rd, 1919. He denied intemperance and venereal affection, and affirmed having been generally sound hitherto, and particularly to have never had scarlet fever, diphtheria or rheumatic fever, further to have served his time in the army without feeling any inconvenience. Six weeks before he was admitted to hospital he had been laid up with influenza for a week, having only slight fever and being free from it when he left bed, but he then felt very tired and slack, having oppression in the chest, violent palpitations of the heart and shortness of breath. He then was laid up again and remained confined to bed until he was admitted to hospital. His feelings were unchanged till then. Besides, he had gradually become a little nervous, slept badly and had some shaking of the hands. — During the first days in hospital nothing abnormal was found in the patient, who however conveyed an impression of some nervousness, but otherwise looked sound and strong. The pulse ran 80, full, but the first day now and then an extra-systole was felt, which later on was felt only a few times. The blood-pressure was 145 mm. (Riva-Rocci). Wassermann-test negative. The temperature all the time normal. The following days the heart-sounds were found a little dull, but without any distinct murmur. The 21st the electro-cardiogram was taken (Fig. 1), which indicated a preponderant hypertrophy of the left ventricle and inverted P-deflection in 2nd derivation as a sign

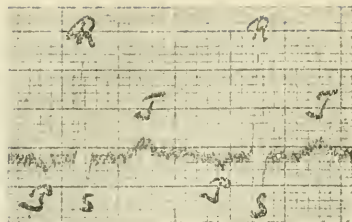


Fig. 1. 2nd derivation.

to show, that the rhythm of the heart had an ectopic origin. Dec. 24th the heart-limits were found normal. The first heart-sound all over dull, and  $P_2 > A_2$ . Cardiogram Jan. 7th (Fig. 2) showed inverted P-deflection in 2nd and 3rd derivation alike. He subsequently continued complaining of some palpitation of the heart, yet by decreasing degrees. The pulse remained about 80—100 with an extra-

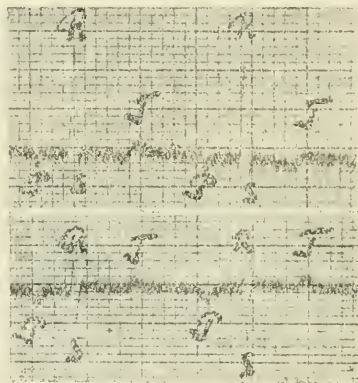
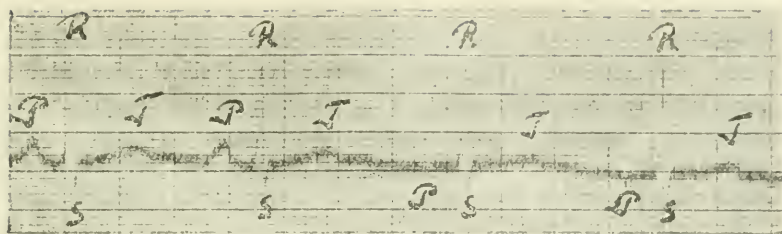


Fig. 2. 2nd and 3rd derivation.

systole now and then, but mostly regular. Heart-examination unchanged. Jan. 24th he began being out of bed. He was constantly somewhat nervous and had palpitation of the heart and oppression in the chest when out of bed, which however was constantly slowly decreasing, whilst the heart-examination remained unchanged. Electrocardiogram March 4th (Fig. 3) showed normal P-deflection in 1st and in the beginning of 2nd derivation, when it suddenly became inverted as previously, and was also inverted in 3rd derivation. March 20th he felt quite well; the pulse was 78, regular and full, the heart-examination natural and the blood-pressure 120 mm. (Riva-Rocci). The following days he was likewise doing well, and so he was dismissed April 3rd. He felt well also after the dismissal and managed

Fig. 3. 2<sup>nd</sup> derivation.

his work all right. May 1st he returned for examination. The heart examination was natural, the pulse 80, regular and full and the blood-pressure 130 mm. (Riva-Rocci). The electro-cardiogram March 30th (Fig. 4) and again May 1st showed normal P-deflection in all three derivations and constantly preponderance of the left ventricle. — The patient was in hospital treated with salicylates the first week, with valerian all the time, digitalis three times daily Dec. 24th—Febr. 2nd, and 22 Nauheim baths from Febr. 12th until dismissal.

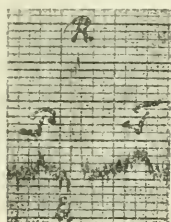
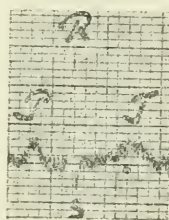
1<sup>st</sup> derivation.2<sup>nd</sup> derivation.3<sup>rd</sup> derivation.

Fig. 4.

As it appears from the report, the question is here of heart cases that must be supposed to be caused by the influenza infection, having appeared in conjunction with this in a young man who had always felt well before and had not previously undergone any of the diseases that are disposed to cause heart-diseases. His symptoms, however, were not very pronounced: some oppression in the chest and shortness of breath at hard work, besides palpitation of the heart that very likely was partly due to nervousness in the patient who little by little had become somewhat anxious about his health, but otherwise did not convey an impression of being nervous. The pulse was good, and oedema never occurred. The first days the heart-sounds appeared pure and  $A_2 > P_2$ , but afterwards the sounds

were found dull and  $P_2 > A_2$  until the very last weeks before dismissal, when his state of health, also subjectively, became good. The patient evidently showed signs of acute myocarditis produced by the influenza. Also the electro-cardiographic examinations indicated pathological conditions, as again and again there were found successions of inverted P-deflections, which showed that the heart-action periodically did not start from the sino-auricular node, but from a point in the auricle near the ventricle. The most peculiar feature of the case is, however, that the starting-point of the systole changed without any change being traceable in the rate, especially no premature contractions, inasmuch as a rule it is the premature systoles which are of ectopic origin as a consequence of an increased excitability of the pathological place of origin. The causes of the ectopic systoles here occurring at the usual time thus in all probability must be, that the sino-auricular node was weakened, and other parts of the auricle nearer the ventricle then periodically undertook the pace-maker-function, whether these parts had an increased excitability or only their normal excitability surpassed that of the weakened sino-auricular node. Both the reduced power of the node and an increased excitability of other parts may quite well be supposed to be caused by the existing myocarditis. This supposition, moreover, is corroborated by the fact that the inverted P deflections disappeared simultaneously with the myocarditis.

Inverted P-deflections, however, according to the investigations by ROTHBERGER and WINTERBERG<sup>1</sup>, may also be caused by stimulation of the left accelerator nerve (probably in consequence of the left auricle being contracted before the right). Thus it is possible that the inverted P-deflections in the case before us originated in that way as a consequence of an absolute or relative increase of the left accelerator nerve's tone caused by the influenza infection.

As, however, the last-mentioned cause of P-deflections seems to be exceptional, it is most probable that the cause should be looked for either in the weakening of the functional power of the sino-auricular node, caused by the myocarditis, or in an increase of the excitability of some part of the auricular musculature adjacent to the ventricle, originating from the same cause, as it is set forth above.



### References.

1. COWAN, J.: Diseases of the heart (London 1914), P. 116.
  2. KRAUSE in MOHR and STAEHELIN: Handbuch der inn. Med. I (1911). P. 223.
  3. ROMBERG in MEHRING: Lehrbuch der inn. Med. (1907), P. 53.
  4. SCHEEL: Ugeskrift for Læger, 1919, P. 639.
  5. ÅSER in FABER, HOLST and PETRÉN: Lærebog i intern. Med. 1. Halvdel (1915). P. 248.
-









R

Acta medica Scandinavica

81

A46

v.53

Biological  
& Medical  
Serials

PLEASE DO NOT REMOVE  
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

---

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

---

STORAGE

